

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 9 月 16 日 (16.09.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/078723 A1

(51) 国際特許分類: C07D 213/32, 213/82, 413/14, 417/14, 405/14, 401/12, 409/12, 409/14, 405/12, 401/14, A61K 31/455, 31/4709, 31/4725, 31/5377, 31/444, A61P 3/10, 5/00, 9/00, 9/10, 17/06, 19/02, 27/02, 29/00, 35/00, 43/00

Minoru) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町 8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 伴 正和 (BAN, Masakazu) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町 8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/002812

(74) 代理人: 日比 紀彦, 外 (HIBI, Norihiko et al.); 〒5420086 大阪府大阪市中央区西心斎橋 1 丁目 1 3 番 1 8 号 イナビル 3 階 キシモト特許事務所内 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2004 年 3 月 5 日 (05.03.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2003-062042 2003 年 3 月 7 日 (07.03.2003) JP  
特願 2004-011602 2004 年 1 月 20 日 (20.01.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 19 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 本田 崇宏 (HONDA, Takahiro) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町 8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 田島 久嗣 (TAJIMA, Hisashi) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町 8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 笹 渕 祥匡 (SASABUCHI, Yoshimasa) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町 8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 川島 健二 (KAWASHIMA, Kenji) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町 8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 岡本 和義 (OKAMOTO, Kazuyoshi) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町 8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 山本 実 (YAMAMOTO, Minoru) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町 8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

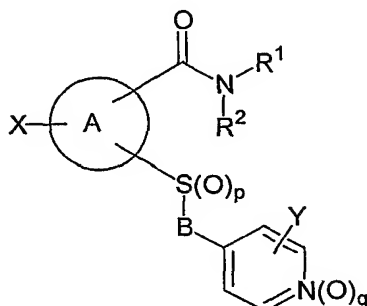
添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL COMPOUND HAVING 4-PYRIDYLALKYLTHIO GROUP AS SUBSTITUENT

(54) 発明の名称: 4-ピリジリアルキルチオ基を置換基として有する新規化合物



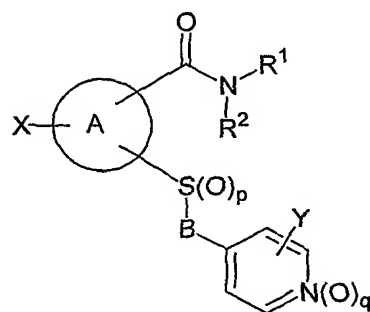
[ I ]

(57) Abstract: A novel aromatic 5- or 6-membered heterocycle derivative having a 4-pyridylalkylthio group as a substituent or a salt of the derivative which are useful as a medicine. The compound, which is represented by the following general formula [I], or salt thereof is useful as a therapeutic agent for diseases in which the exasperation of angiogenesis or vascular permeation participates. In the formula, ring A represents a benzene ring or an aromatic 5- or 6-membered heterocycle optionally fused with a cycloalkane ring; B represents alkylene; R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are the same or different and each represents hydrogen, OH, (un)substituted alkoxy, etc.; X and Y are the same or different and each represents one or more members selected among hydrogen, halogeno, OH, (un)substituted alkoxy, etc.; p is 0, 1, or 2; and q is 0 or 1.



## (57) 要約:

本発明は、医薬として有用な 4-ピリジルアルキルチオ基を置換基として有する新規芳香族複素五若しくは六員環誘導体又はその塩を提供することを課題とする。下記一般式 [I] で表される化合物またはその塩は、血管新生又は血管透過性の亢進が関与する疾患の治療剤として有用である。式中、環 A はベンゼン環、又はシクロアルカン環と縮合していてもよい芳香族複素五若しくは六員環を、B はアルキレン基を、 $R^1$  および  $R^2$  は同一または異なって、H、OH、置換若しくは無置換アルコキシ基等を、X および Y は各々同一または異なって、H、ハロゲン、OH、置換若しくは無置換アルコキシ基等から選択される 1 または複数の基を、p は 0、1 または 2 を、q は 0 または 1 を示す。



[I]

## 明 細 書

## 4-ピリジルアルキルチオ基を置換基として有する新規化合物

技術分野

本発明は医薬として有用な 4-ピリジルアルキルチオ基を置換基として有する新規化合物またはその塩に関する。それらの化合物は血管新生や血管透過性の亢進が関与する疾患の治療剤、特に癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤として有用である。

背景技術

血管新生とは既存の血管から新しい血管ネットワークが形成される現象であり、おもに細小血管で観察される。血管新生は本来生理的な現象であり、胎生期の血管形成にとって必須であるが、成人では、通常、子宮内膜、卵胞等の限られた部位や創傷治癒の過程等の限られた時期にしか観察されない。ところが、癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑変性、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の疾患において病的な血管新生が発生しており、それら疾患の病態の進展と密接に関係している。血管新生はその促進因子と抑制因子のバランスにより調節されており、それらのバランスが崩れることにより血管新生が発生すると考えられている

(Molecular Medicine vol. 35 臨時増刊号 「症候・病態の分子メカニズム」、中山書店、73-74 (1998)、および、蛋白質 核酸 酵素 増刊 「最先端創薬」、共立出版、1182-1187 (2000) 参照)。

血管内皮細胞増殖因子(以下、VEGFとする)は、血管内皮細胞表面に存在する受容体(Flt-1、KDR/Flk-1等)に特異的に作用して、血管内皮細胞の増殖、遊走、管腔形成による毛細血管ネットワークの構築等を促進し、また、血管透過性を

亢進する因子であり、血管新生の発生において非常に重要な役割を担っている。そのため、このVEGFを阻害して、血管新生の発生や血管透過性の亢進を制御することで、血管新生や血管透過性の亢進が関与する疾患を治療する試みが数多く報告されている。このような治療に用いられる薬物として、例えば、インドリナーン誘導体（国際公開W098/50356号パンフレット参照）、フタラジン誘導体（国際公開W098/35958号パンフレット参照）、キナゾリン誘導体（国際公開W097/30035号パンフレット参照）、アントラニル酸アミド誘導体（国際公開W000/27819号パンフレット参照）、2-アミノニコチン酸誘導体（国際公開W001/55114号パンフレット参照）等を挙げることができる。しかし、これらの特許文献には、4-ピリジルアルキルチオ基を置換基として有する化合物に関する記載は一切なされていない。

一方、4-ピリジルアルキルチオ基を置換基として有する化合物に比較的近い化学構造の化合物が、Il Farmaco-Ed. Sc., 18, 288 (1963) および国際公開W002/066470号パンフレットに報告されている。Il Farmaco-Ed. Sc., 18, 288 (1963) に開示されている化合物は、3-ピリジルアルキルチオ基を有する安息香酸アミド誘導体に関するもので、その用途として抗菌作用が挙げられている。また、国際公開W002/066470号パンフレットは、置換アルキルアミン誘導体とその医薬用途に関するもので、膨大な組み合わせの化学構造を有する化合物が開示されており、その1例として、4-ピリジルアルキルアミノ基を有する誘導体が開示されているにすぎず、4-ピリジルアルキルチオ誘導体に関する記載は全くなされていない。

#### 発明の開示

4-ピリジルアルキルチオ基を置換基として有する新規化合物の合成研究およびそれら化合物の薬理作用を見出すことは非常に興味ある課題であった。

本発明者等は、4-ピリジルアルキルチオ基を置換基として有する新規化合物の合成研究を行い、数多くの新規化合物を創生することに成功した。さらに、そ

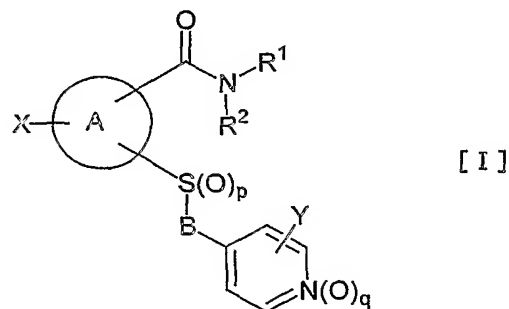


れら化合物の薬理作用を種々研究したところ、それら化合物は細胞増殖抑制作用、腫瘍増殖抑制作用、足浮腫抑制作用または脈絡膜血管新生阻害効果を有し、血管新生や血管透過性の亢進が関与する疾患の治療剤、特に癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

本発明は、医薬として有用な 4-ピリジルアルキルチオ基を置換基として有する新規化合物またはその塩を提供する。特に本発明に係る 4-ピリジルアルキルチオ基を置換基として有する新規化合物は、優れた細胞増殖抑制作用、腫瘍増殖抑制作用、足浮腫抑制作用または脈絡膜血管新生阻害効果を有し、血管新生や血管透過性の亢進が関与する疾患、例えば、癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤として有用である。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明は、一般式 [I] で表される化合物またはその塩（以下、特記なき限り本発明化合物とする）および本発明化合物を含有する医薬組成物に関する。より詳しくは、本発明化合物を有効成分とする血管新生または血管透過性の亢進が関与する疾患の治療剤に関するものであり、例えば、癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤に関するものである。



[式中、環Aはベンゼン環、またはシクロアルカン環と縮合していてもよい芳香族複素五員環若しくは芳香族複素六員環を示し；

Bはアルキレン基を示し；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換複素環基、アミノ基、置換若しくは無置換アルキルアミノ基、置換若しくは無置換アリールアミノ基、または置換若しくは無置換アシル基を示し；

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は一緒になって、置換または無置換複素環を形成してもよく；

XおよびYは同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、メルカプト基、置換若しくは無置換アルキルチオ基、置換若しくは無置換アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、シアノ基、およびニトロ基から選択される1または複数の基を示し；

pは0、1または2を示し；

qは0または1を示す。以下、同じ。]

前記で規定した各基について、以下に詳しく説明する。

シクロアルカン環とは、炭素原子数3～8個のシクロアルカン環を示す。具体例として、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環等が挙げられる。

芳香族複素五員環とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を環内に有する単環式芳香族複素五員環を示す。具体例として、窒素原子を環内に有するピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環または[1, 2, 3] トリアゾール環；酸素原子を環内に有するフラン環；硫黄原子を

環内に有するチオフエン環；窒素原子と酸素原子を環内に有するオキサゾール環またはイソオキサゾール環；窒素原子と硫黄原子を環内に有するチアゾール環またはイソチアゾール環が挙げられ、好ましくは、ピラゾール環、フラン環またはチオフエン環が、特に好ましくはチオフエン環が挙げられる。

シクロアルカン環と縮合した芳香族複素五員環とは、シクロアルカン環と芳香族複素五員環とが縮合した環を示す。

芳香族複素六員環とは、1～4個の窒素原子を環内に有する単環式芳香族複素六員環を示す。具体例として、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、[1, 2, 3] トリアジン環、[1, 2, 4] トリアジン環または[1, 2, 3, 4] テトラジン環が挙げられ、好ましくは、ピリジン環またはピラジン環が、特に好ましくはピリジン環が挙げられる。

シクロアルカン環と縮合した芳香族複素六員環とは、シクロアルカン環と芳香族複素六員環とが縮合した環を示す。

アルキレンとは、炭素原子数1～8個の直鎖または分枝のアルキレンを示す。具体例として、メチレン、エチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、2-メチルトリメチレン等が挙げられる。

アルコキシとは、炭素原子数1～8個の直鎖または分枝のアルコキシを示す。具体例として、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、*n*-ヘキシルオキシ、*n*-ヘプチルオキシ、*n*-オクチルオキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、イソペントキシ等が挙げられる。

アルキルとは、炭素原子数1～8個の直鎖または分枝のアルキルを示す。具体例として、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、イソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、イソペンチル等が挙げられる。

シクロアルキルとは、炭素原子数が3～8個のシクロアルキルを示す。具体例と

して、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

アリールとは、炭素原子数 6 ～ 14 個の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素若しくはそれらとシクロアルカン環の縮合により形成される縮合多環式炭化水素を示す。具体例として、単環式芳香族炭化水素であるフェニル等；縮合多環式芳香族炭化水素であるナフチル、アントリル、フェナントリル等；縮合多環式炭化水素であるインダニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロアントリル等が挙げられる。

アリールオキシとは、炭素原子数が 6 ～ 14 個の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素オキシ若しくはそれらとシクロアルカン環の縮合により形成される縮合多環式炭化水素オキシを示す。具体例として、単環式芳香族炭化水素オキシであるフェノキシ等；縮合多環式芳香族炭化水素オキシであるナフトキシ、アントロキシ、フェナントロキシ等；縮合多環式炭化水素オキシであるインダノキシ、テトラヒドロナフトキシ、テトラヒドロアントロキシ等が挙げられる。

複素環とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を環内に有する、飽和若しくは不飽和の単環式複素環または縮合多環式複素環を示す。

飽和の単環式複素環の具体例として、窒素原子を環内に有するピロリジン、ピペリジン、ホモピペリジン、ピペラジン等；酸素原子を環内に有するテトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジオキササン等；硫黄原子を環内に有するテトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン等；窒素原子と酸素原子を環内に有するモルホリン等；窒素原子と硫黄原子を環内に有するチオモルホリン等が挙げられ、それらはベンゼン環等と縮合して 2, 3-ジヒドロインドール、ベンゾジオキササン、1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン等の縮合多環式複素環を形成してもよい。

不飽和の単環式複素環の具体例としては、窒素原子を環内に有するピリジン、ピリミジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアジン等；酸素原子を環

内に有するフラン等；硫黄原子を環内に有するチオフェン等；窒素原子と酸素原子を環内に有するオキサゾール等；窒素原子と硫黄原子を環内に有するチアゾール等が挙げられ、それらはベンゼン環等と縮合してインドール、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フェナントリジン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール等の縮合多環式複素環を形成してもよい。

アルキルアミノとは、モノまたはジアルキルアミノを示す。具体例として、モノアルキルアミノであるメチルアミノ、エチルアミノ等；ジアルキルアミノであるジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ等が挙げられる。

アリールアミノとは、モノまたはジアリールアミノを示す。具体例として、モノアリールアミノであるフェニルアミノ、ナフチルアミノ、メチルフェニルアミノ等；ジアリールアミノであるジフェニルアミノ、ナフチルフェニルアミノ等が挙げられる。

アシルとは、ヒドロカルボニル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニルまたは複素環カルボニルを示す。具体例として、ヒドロカルボニルであるホルミル；アルキルカルボニルであるアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル等；シクロアルキルカルボニルであるシクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等；アリールカルボニルであるベンゾイル、ナフトイル、トルオイル等；複素環カルボニルであるフロイル、テノイル、ピコリノイル、ニコチノイル、イソニコチノイル等が挙げられる。

ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を示す。

アルキルチオとは、炭素原子数 1～8 個の直鎖または分枝のアルキルチオを示す。具体例として、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、n-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ、n-ヘプチルチオ、n-オクチルチオ、イソプロピルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、イソペンチルチオ等が挙げられる。

アリールチオとは、炭素原子数が6～14個の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素チオ若しくはそれらとシクロアルカン環の縮合により形成される縮合多環式炭化水素チオを示す。具体例として、単環式芳香族炭化水素チオであるフェニルチオ等；縮合多環式芳香族炭化水素チオであるナフチルチオ、アントリルチオ、フェナントリルチオ等；縮合多環式炭化水素チオであるインダニルチオ、テトラヒドロナフチルチオ、テトラヒドロアントリルチオ等が挙げられる。

アルケニルとは、炭素原子数が2～8個の直鎖または分枝のアルケニルを示す。具体例として、ビニル、アリル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、*sec*-ブテニル、*tert*-ペンテニル等が挙げられる。

アルキニルとは、炭素原子数が2～8個の直鎖または分枝のアルキニルを示す。具体例として、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、*sec*-ブチニル、*tert*-ペンチニル等が挙げられる。

カルボキシ基のエステルとは、アルキルアルコール、アリールアルコール等とのエステルを示す。

アルキルアルコールの具体例として、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール等が挙げられ、アリールアルコールの具体例として、フェノール、ナフトール、アントロール、クレゾール、キシレノール等が挙げられる。

カルボキシ基のアミドとは、アルキルアミン、シクロアルキルアミン、アリールアミン、複素環アミン等とのアミドを示す。

アルキルアミンの具体例として、メチルアミン、エチルアミン、エチルメチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ベンジルアミン等が挙げられ、シクロアルキルアミンの具体例として、シクロヘキシルアミン、シクロヘキシルメチルアミン等が挙げられ、アリールアミンの具体例として、アニリン、ナフチルアミン、ジフェニルアミン、エチルフェニルアミン、アニシジン、トルイジン等、複

素環アミンの具体例として、ベンゾフラニルアミン、キノリルアミン等が挙げられる。

スルホニルとは、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルを示す。具体例として、アルキルスルホニルであるメタンスルホニル、エタンスルホニル等；アリールスルホニルであるベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル等が挙げられる。

置換アルコキシ基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基で置換されたアルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、シアノ基、およびニトロ基から選択される1または複数の基を置換基として有するアルコキシ基を示す。

置換アリールオキシ基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、およびニトロ基から選択される1または複数の基を置換基として有するアリールオキシ基を示す。

置換アルキル基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アルケニル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、およびニトロ基から選択される1または複数の基を置換基として有するアルキル基を示す。

置換シクロアルキル基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリ

ールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、およびニトロ基から選択される1または複数の基を置換基として有するシクロアルキル基を示す。

置換アリール基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ基、アリール基で置換されたアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルキル基、ヒドロキシ基で置換されたアルキル基、カルボキシ基のエステルで置換されたアルキル基、シアノ基で置換されたアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルスルホニル基で置換されたアミノ基、アシル基で置換されたアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、ハロゲン原子で置換されたアルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、カルボニル基（オキシ基）、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、チオカルボニル基（チオキシ基）、シアノ基、ニトロ基、スルホン酸基、アルキルスルホニル基、ハロゲン原子で置換されたアルキルスルホニル基、およびアリールスルホニル基から選択される1または複数の基を置換基として有するアリール基を示す。

置換複素環基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルキル基、ヒドロキシ基で置換されたアルキル基、カルボキシ基若しくはそのエステルで置換されたアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アシル基で置換されたアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、カルボニル基（オキシ基）、ホルミル基



、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、チオカルボニル基（チオキシ基）シアノ基、およびニトロ基から選択される 1 または複数の基を置換基として有する複素環基を示す。

置換アルキルアミノ基とは、そのアルキル部分が、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、およびニトロ基から選択される 1 または複数の基を置換基として有するアミノ基を示す。

置換アリールアミノ基とは、そのアリール部分が、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、およびニトロ基から選択される 1 または複数の基を置換基として有するアミノ基を示す。

置換アシル基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、およびニトロ基から選択される 1 または複数の基を置換基として有するアシル基を示す。

置換アルキルチオ基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、およびニトロ基から選択される 1 または複数の基を置換基として有するアルキルチオ基を示す。

置換アリールチオ基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、およびニトロ基から選択される 1 または複数の基を置換基として有するアリールチオ基を示す。

本発明化合物が、遊離のヒドロキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基またはメルカプト基を置換基として有する場合、それらの置換基は保護基で保護されていてもよい。また、複素環基が窒素原子を有する場合も、該窒素原子は保護基で保護されていてもよい。

ヒドロキシ基の保護基とは、アリル基等の無置換アルケニル基；テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基等の無置換複素環基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル等のエステル；トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、*tert*-ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基；等の保護基として汎用されるものを示す。

アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基または複素環基が窒素原子を環内に有する場合における窒素原子の保護基とは、アリル基等の無置換アルケニル基；トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基等の置換アシル基；ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、ピコリノイル基等の無置換アシル基；メトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジフェニルメトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基等のエステル基；トルエンスルホニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル基等の置換スルホニル基；メタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基等の無置換スルホニ

ル基；等の保護基として汎用されるものを示す。

メルカプト基の保護基とは、アリル基等の無置換アルケニル基；テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基等の無置換複素環基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル等のエステル；等の保護基として汎用されるものを示す。

本発明化合物における『塩』とは、医薬として許容される塩であれば、特に制限はなく、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、乳酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニア、ヨウ化メチル等との四級塩等が挙げられる。

本発明化合物に幾何異性体または光学異性体が存在する場合は、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。

さらに本発明化合物は水和物または溶媒和物の形態をとっていてもよい。

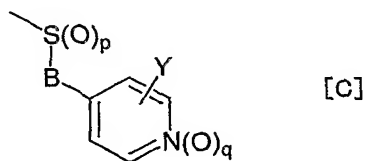
(1) 本発明化合物における好ましい例として、下記 i) ~ i i i) が挙げられる。

i) 一般式 [I] において、環 A がベンゼン環である化合物。

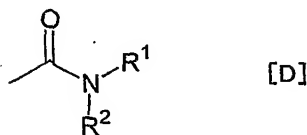
i i) 一般式 [I] において、環 A がピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、[1, 2, 3] トリアゾール環、フラン環、チオフェン環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、テトラヒドロインドール環、テトラヒドロベンゾフラン環およびテトラヒドロベンゾ [b] チオフェン環から選択される化合物。環 A はピラゾール環、フラン環、チオフェン環またはテトラヒドロベンゾ [b] チオフェン環であることがより好ましく、チオフェン環が特に好ましい。

i i i) 一般式 [I] において、環 A がピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、[1, 2, 3] トリアジン環、[1, 2, 4] トリアジン環、[1, 2, 3, 4] テトラジン環、テトラヒドロキノリン環、テトラヒドロイソキノリン環、テトラヒドロキノキサリン環およびテトラヒドロシンノリン環から選択され、環 A はピリジン環またはピラジン環であることがより好ましく、ピリジン環が特に好ましい。

(2) 本発明化合物におけるより好ましい例として、前記 (1) i) ~ i i i) の規定を満足し、かつ、一般式 [I] における、部分構造 [C]



と部分構造 [D]



が環 A 上の隣接する炭素原子に結合した化合物が挙げられる。

(3) 本発明化合物におけるさらに好ましい例として、前記 (1) i i) ~ i i i) の規定、かつ、前記 (2) の規定を満足し、さらに、部分構造 [C] または部分構造 [D] が、環 A 上のヘテロ原子の  $\alpha$  位に位置する炭素原子と結合している化合物が挙げられる。

(4) 本発明化合物における個々の置換基の好ましい例は、一般式 [I] において

i)  $R^1$  および  $R^2$  が同一または異なって、水素原子、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換複素環基、置換若しくは無置換アルキルアミノ基、または置換若しくは無置換アリールアミノ基を示すもの

ロ)あるいは、 $R^1$ と $R^2$ が一緒になって、形成された置換または無置換複素環基であるもの、

ハ) XおよびYが水素原子、ハロゲン原子、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アルキルチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、およびシアノ基から選択される1または複数の基を示すもの、

ニ) pが0または1であるものである。

無論、上記イ) からニ) で定義された選択肢は任意に組み合わせることができる。

。

(5) 本発明化合物における個々の置換基のより好ましい例は、一般式[I]において、

イ)  $R^1$ が水素原子、置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換複素環基、無置換アルキルアミノ基、または置換アリールアミノ基であるもの、

ロ)  $R^2$ が水素原子、または置換若しくは無置換アルキル基であるもの、

ハ)あるいは、 $R^1$ と $R^2$ が一緒になって、形成された置換または無置換複素環基であるもの、

ニ) Xが水素原子、ハロゲン原子および置換アルキル基から選択される1または複数の基であるもの、

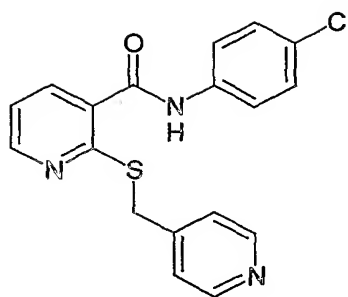
ホ) Yが水素原子、ハロゲン原子、置換若しくは無置換アルコキシ基、無置換アルキル基、無置換アルキルチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、およびシアノ基から選択される1または複数の基であるものである。

無論、上記イ) からホ) で定義された選択肢は任意に組み合わせることができる。

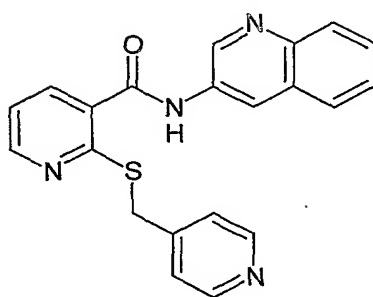
。

本発明化合物における特に好ましい具体的化合物例を以下に示す。

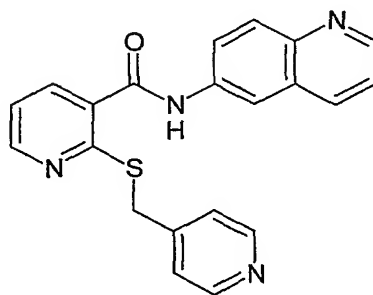
・N-(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド



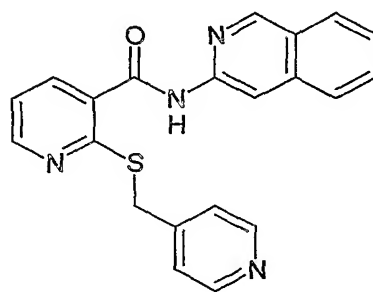
・ 2 - ( 4 - ピリジルメチルチオ ) - N - ( 3 - キノリル ) ピリジン - 3 - カル  
ボキサミド



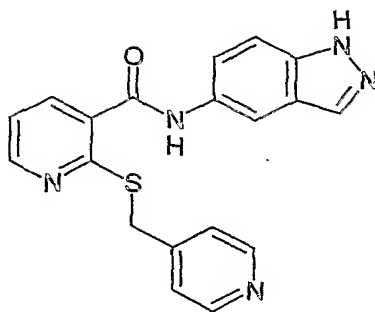
・ 2 - ( 4 - ピリジルメチルチオ ) - N - ( 6 - キノリル ) ピリジン - 3 - カル  
ボキサミド



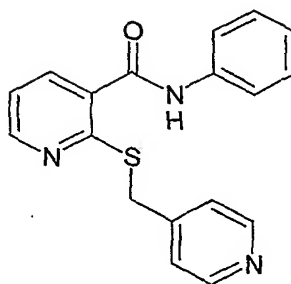
・ N - ( 3 - イソキノリル ) - 2 - ( 4 - ピリジルメチルチオ ) ピリジン - 3 -  
カルボキサミド



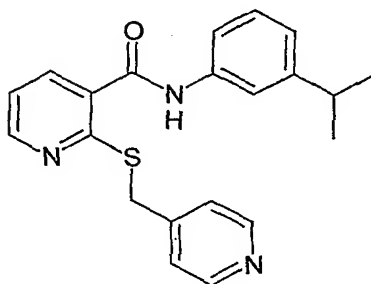
- ・ N-（インダゾール-5-イル）-2-（4-ピリジルメチルチオ）ピリジン-3-カルボキサミド



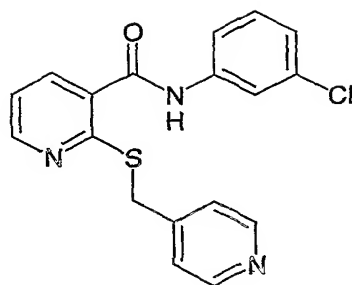
- ・ N-フェニル-2-（4-ピリジルメチルチオ）ピリジン-3-カルボキサミド



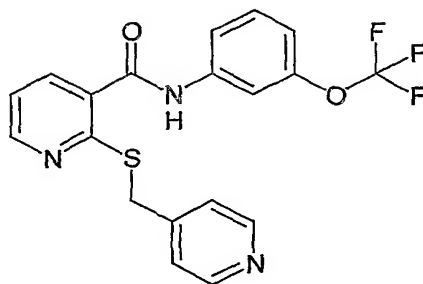
- ・ N-（3-イソプロピルフェニル）-2-（4-ピリジルメチルチオ）ピリジン-3-カルボキサミド



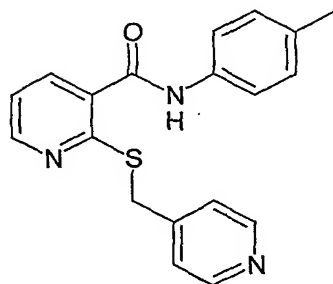
- ・ N-（3-クロロフェニル）-2-（4-ピリジルメチルチオ）ピリジン-3-カルボキサミド



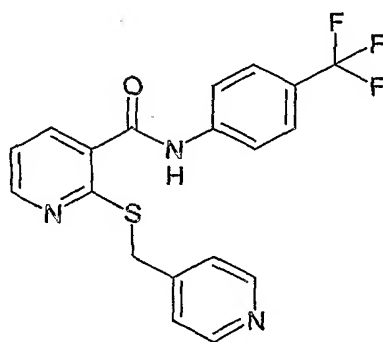
・ 2 - ( 4 - ピリジルメチルチオ ) - N - ( 3 - トリフルオロメトキシフェニル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド



・ N - ( 4 - メチルフェニル ) - 2 - ( 4 - ピリジルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド

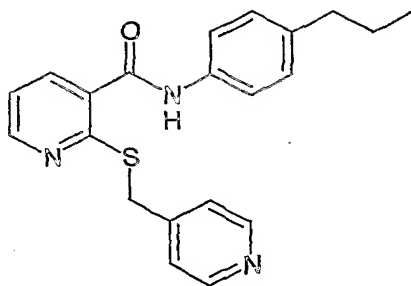


・ 2 - ( 4 - ピリジルメチルチオ ) - N - ( 4 - トリフルオロメチルフェニル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド

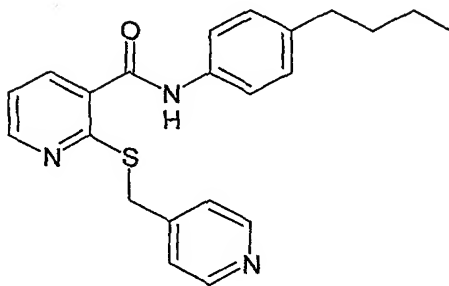




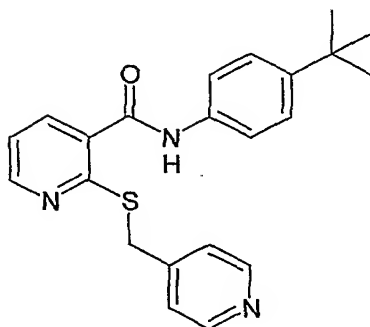
- ・ N- (4-n-プロピルフェニル) - 2- (4-ピリジルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド



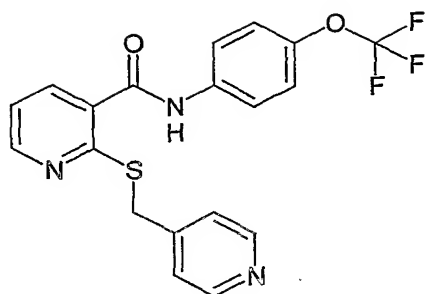
- ・ N- (4-n-ブチルフェニル) - 2- (4-ピリジルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド



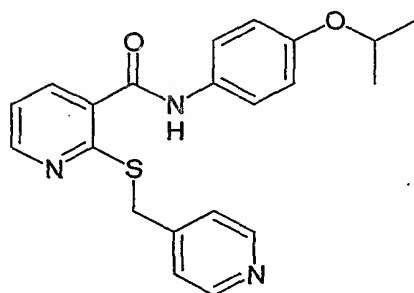
- ・ N- (4-tert-ブチルフェニル) - 2- (4-ピリジルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド



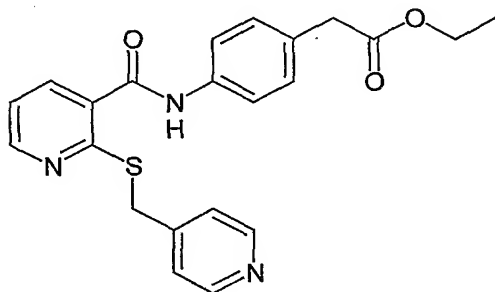
- ・ 2- (4-ピリジルメチルチオ) -N- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド



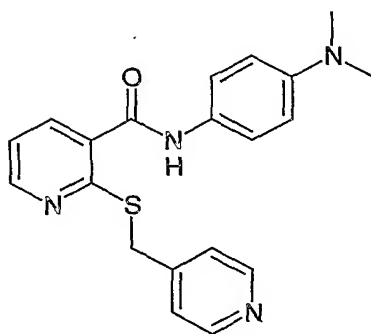
・ N - ( 4 - イソプロポキシフェニル ) - 2 - ( 4 - ピリジルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド



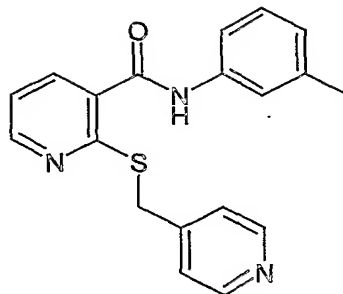
・ N - ( 4 - エトキシカルボニルメチルフェニル ) - 2 - ( 4 - ピリジルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド



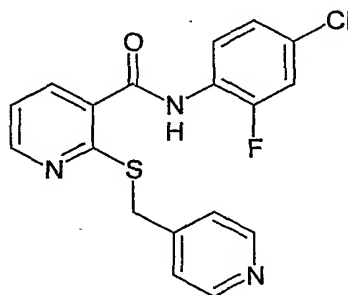
・ N - ( 4 - ジメチルアミノフェニル ) - 2 - ( 4 - ピリジルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド



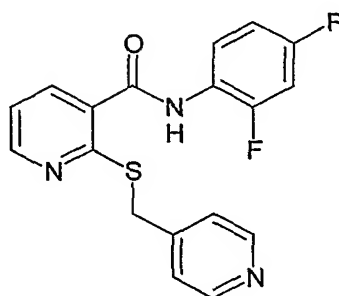
- ・ N- (3-メチルフェニル) - 2- (4-ピリジルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド



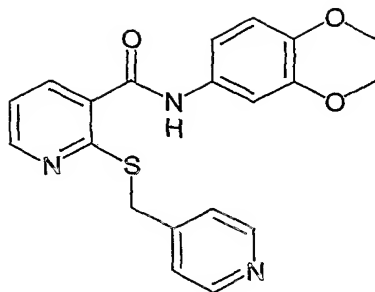
- ・ N- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2- (4-ピリジルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド



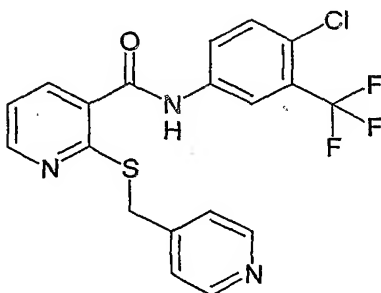
- ・ N- (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2- (4-ピリジルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド



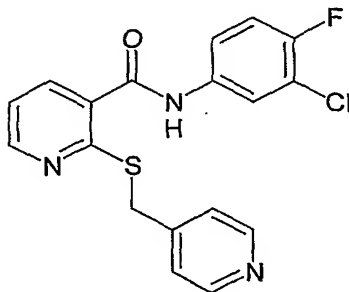
- ・ N- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2- (4-ピリジルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド



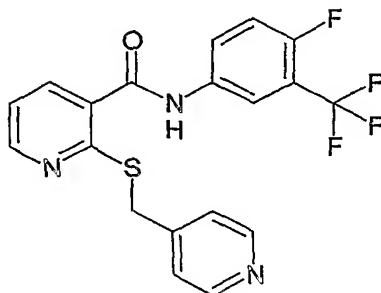
・ N- (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル) -2-(4-ピリジルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド



・ N- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -2-(4-ピリジルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド

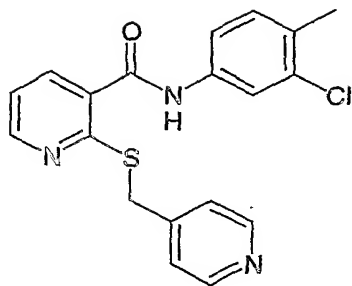


・ N- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル) -2-(4-ピリジルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド

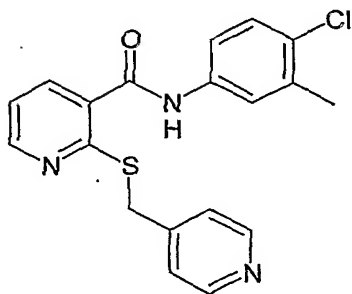


・ N- (3-クロロ-4-メチルフェニル) -2-(4-ピリジルメチルチオ)

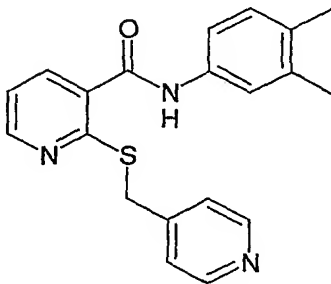
ピリジン-3-カルボキサミド



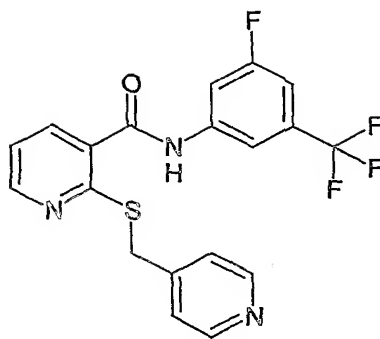
・N-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)  
ピリジン-3-カルボキサミド



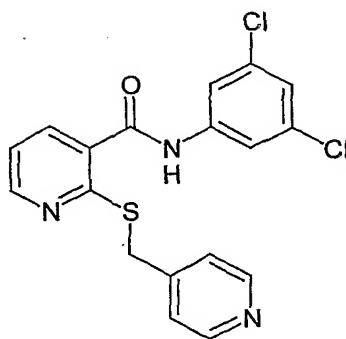
・N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジ  
ン-3-カルボキサミド



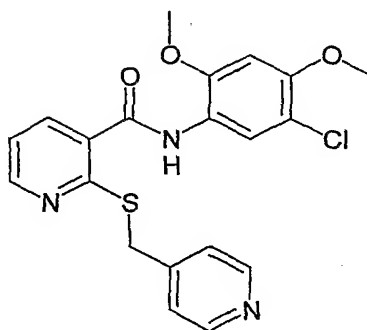
・N-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-ピリジ  
ルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド



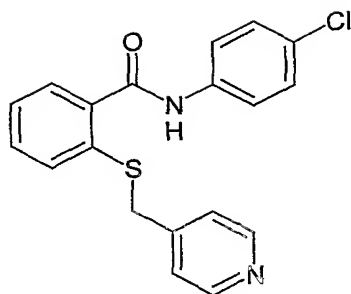
・ N- ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ピリジルメチルチオ ) ピリジン-3-カルボキサミド



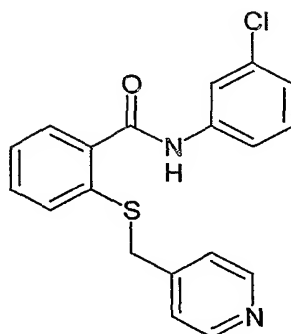
・ N- ( 5 - クロロ - 2 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 - ( 4 - ピリジルメチルチオ ) ピリジン-3-カルボキサミド



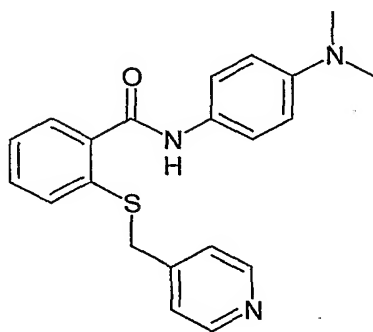
・ N- ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ピリジルメチルチオ ) ベンザミド



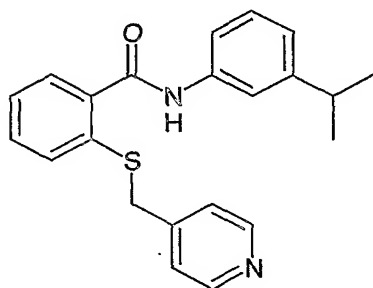
・ N - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ピリジルメチルチオ ) ベンザミド



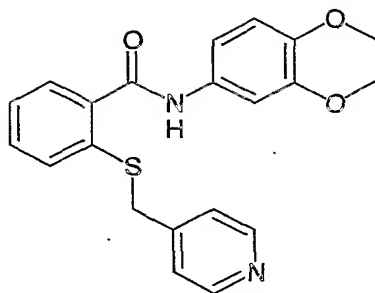
・ N - ( 4 - ジメチルアミノフェニル ) - 2 - ( 4 - ピリジルメチルチオ ) ベンザミド



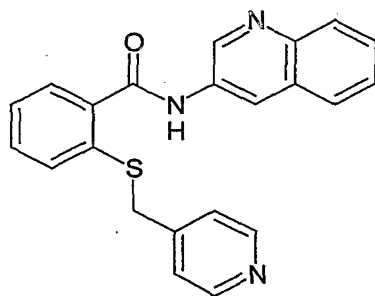
・ N - ( 3 - イソプロピルフェニル ) - 2 - ( 4 - ピリジルメチルチオ ) ベンザミド



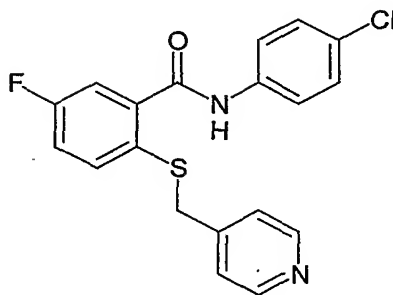
・ N- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2- (4-ピリジルメチルチオ) ベンザミド



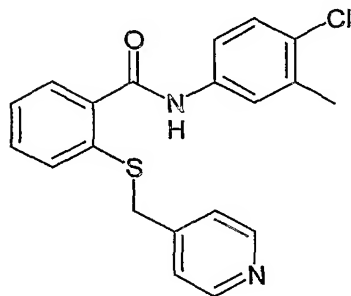
・ 2- (4-ピリジルメチルチオ) -N- (3-キノリル) ベンザミド



・ N- (4-クロロフェニル) - 5-フルオロ-2- (4-ピリジルメチルチオ) ベンザミド

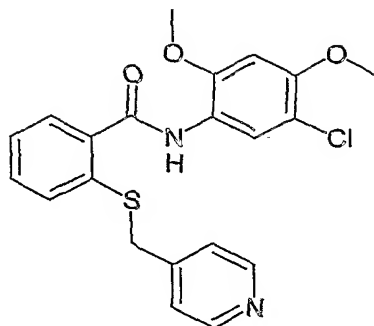


・ N- (4-クロロ-3-メチルフェニル) - 2- (4-ピリジルメチルチオ) ベンザミド

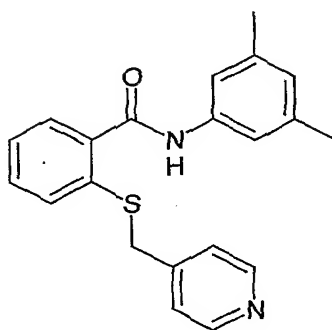




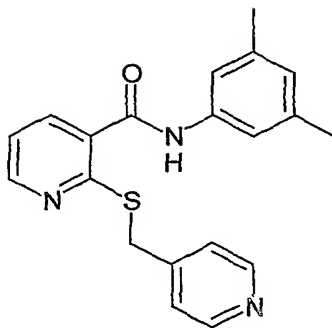
- ・ N- (5-クロロ-2, 4-ジメトキシフェニル) -2-(4-ピリジルメチルチオ) ベンザミド



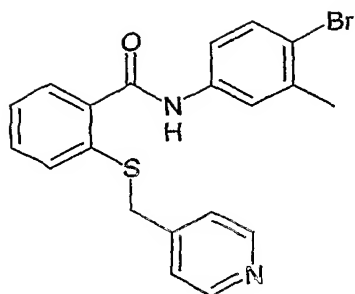
- ・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2-(4-ピリジルメチルチオ) ベンザミド



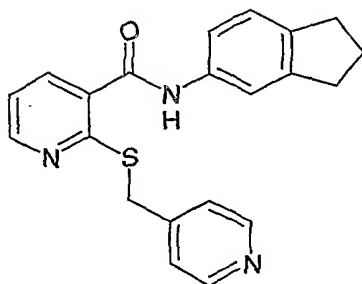
- ・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2-(4-ピリジルメチルチオ) ピリジシン-3-カルボキサミド



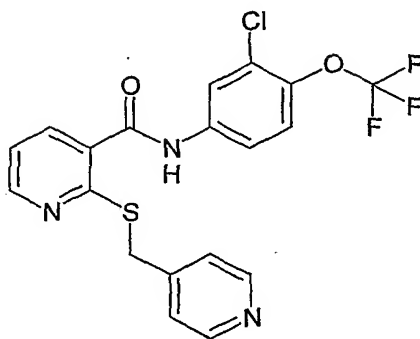
- ・ N- (4-ブromo-3-メチルフェニル) -2-(4-ピリジルメチルチオ) ベンザミド



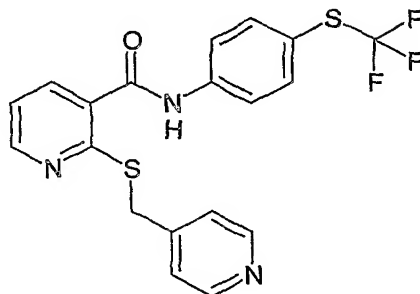
・ N - ( 5 - インドニル ) - 2 - ( 4 - ピリジルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カ  
ルボキサミド



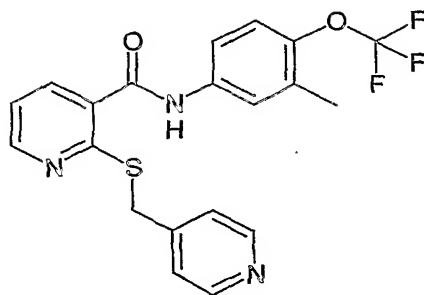
・ N - ( 3 - クロロ - 4 - トリフルオロメトキシフェニル ) - 2 - ( 4 - ピリジ  
ルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド



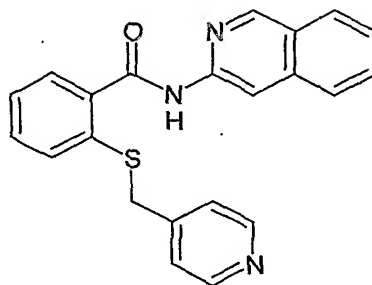
・ 2 - ( 4 - ピリジルメチルチオ ) - N - ( 4 - トリフルオロメチルチオフェニ  
ル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド



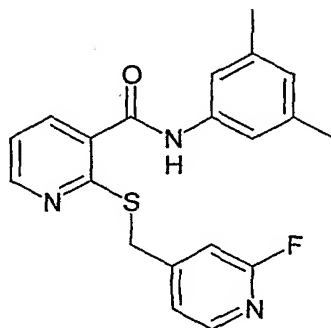
- ・ N- (3-メチル-4-トリフルオロメトキシフェニル) -2- (4-ピリジルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド



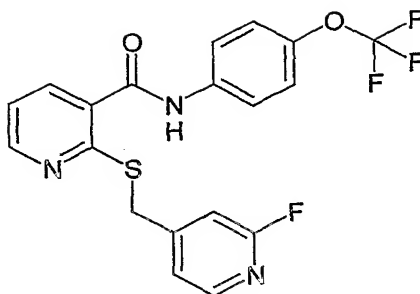
- ・ N- (3-イソキノリル) -2- (4-ピリジルメチルチオ) ベンザミド



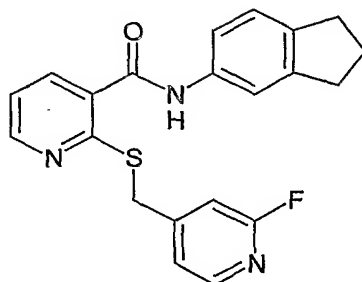
- ・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- (2-フルオロピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド



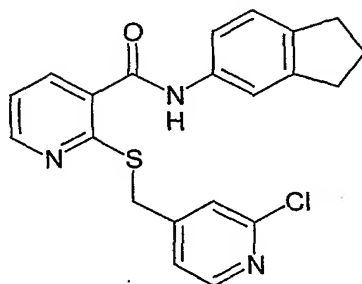
- ・ 2- (2-フルオロピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド



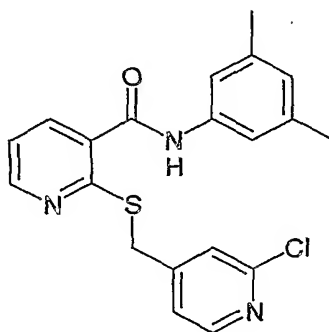
- ・ 2 - ( 2 - フルオロピリジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( 5 - インダニル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド



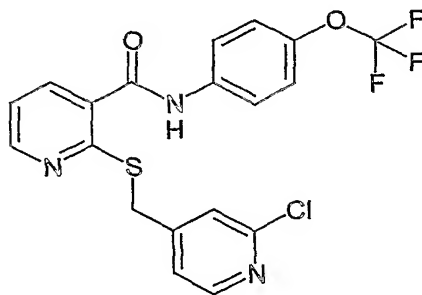
- ・ 2 - ( 2 - クロロピリジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( 5 - インダニル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド



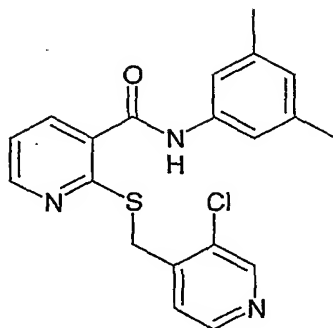
- ・ 2 - ( 2 - クロロピリジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド



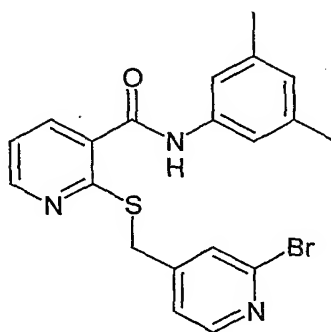
- ・ 2- (2-クロロピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド



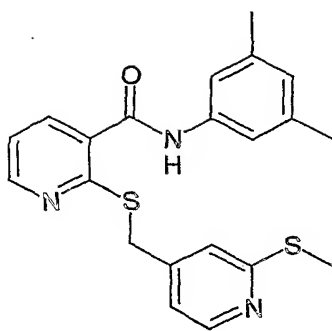
- ・ 2- (3-クロロピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド



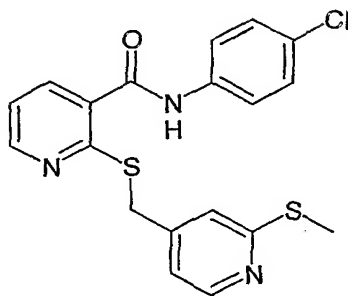
- ・ 2- (2-ブロモピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド



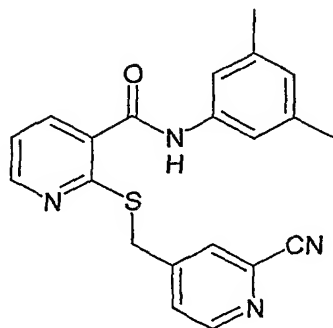
- ・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- (2-メチルチオピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド



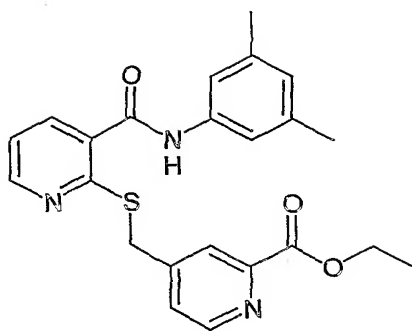
・ N- (4-クロロフェニル) - 2- (2-メチルチオピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド



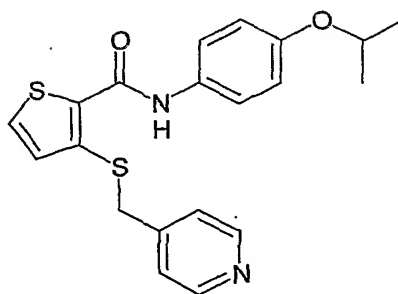
・ 2- (2-シアノピリジン-4-イルメチルチオ) - N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド



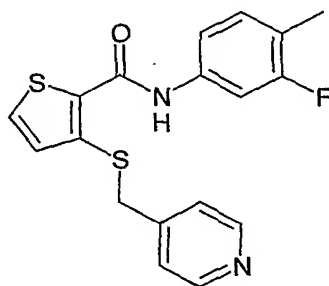
・ 2- (2-エトキシカルボニルピリジン-4-イルメチルチオ) - N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド



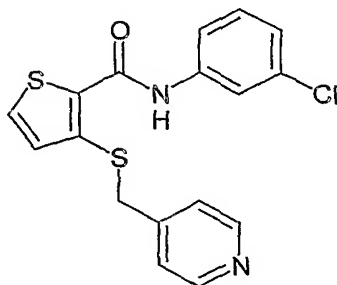
・ N- (4-イソプロポキシフェニル) - 3 - (4-ピリジルメチルチオ) チオフェン-2-カルボキサミド



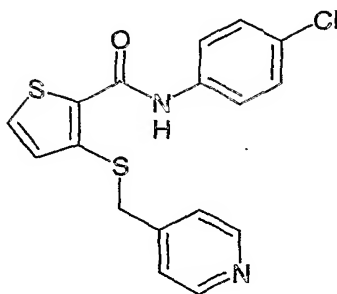
・ N- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) - 3 - (4-ピリジルメチルチオ) チオフェン-2-カルボキサミド



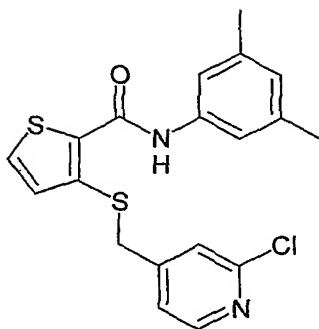
・ N- (3-クロロフェニル) - 3 - (4-ピリジルメチルチオ) チオフェン-2-カルボキサミド



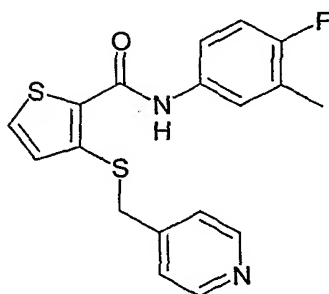
- ・ N- (4-クロロフェニル) - 3- (4-ピリジルメチルチオ) チオフェン-2-カルボキサミド



- ・ 3- (2-クロロピリジン-4-イルメチルチオ) - N- (3, 5-ジメチルフェニル) チオフェン-2-カルボキサミド

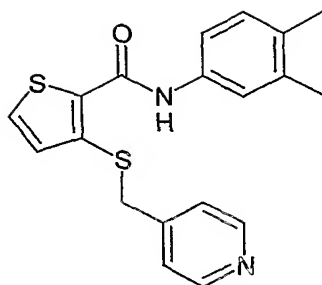


- ・ N- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) - 3- (4-ピリジルメチルチオ) チオフェン-2-カルボキサミド

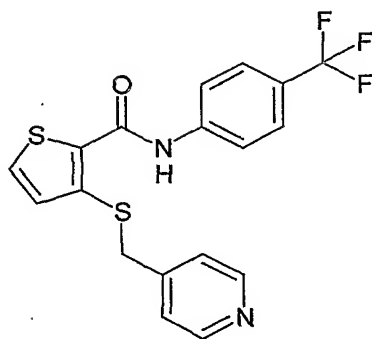


- ・ N- (3, 4-ジメチルフェニル) - 3- (4-ピリジルメチルチオ) チオフェン-2-カルボキサミド

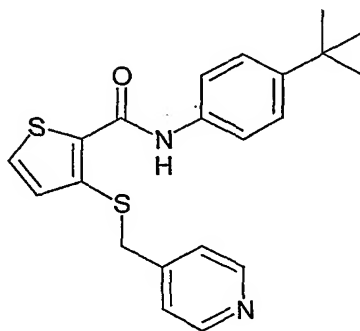




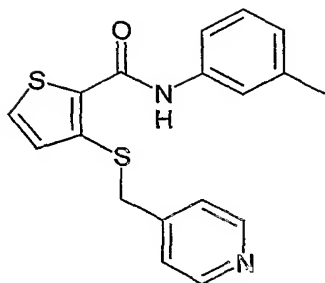
・ 3 - ( 4 - ピリジルメチルチオ ) - N - ( 4 - トリフルオロメチルフェニル )  
チオフエン - 2 - カルボキサミド



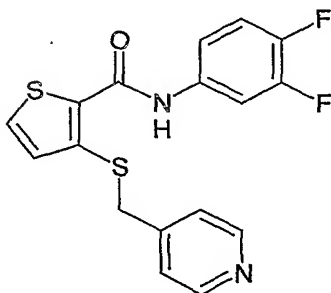
・ N - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 3 - ( 4 - ピリジルメチルチオ ) チ  
オフエン - 2 - カルボキサミド



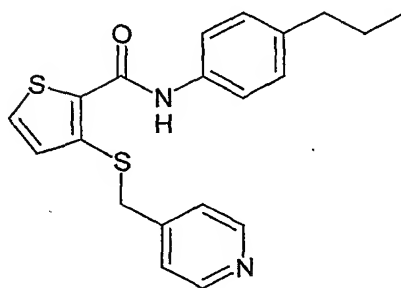
・ N - ( 3 - メチルフェニル ) - 3 - ( 4 - ピリジルメチルチオ ) チオフエン -  
2 - カルボキサミド



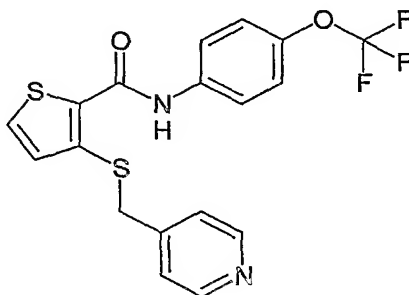
・ N - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - ピリジルメチルチオ ) チオフエン - 2 - カルボキサミド



・ N - ( 4 - n - プロピルフェニル ) - 3 - ( 4 - ピリジルメチルチオ ) チオフエン - 2 - カルボキサミド

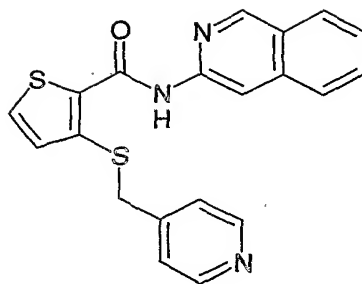


・ 3 - ( 4 - ピリジルメチルチオ ) - N - ( 4 - トリフルオロメトキシフェニル ) チオフエン - 2 - カルボキサミド

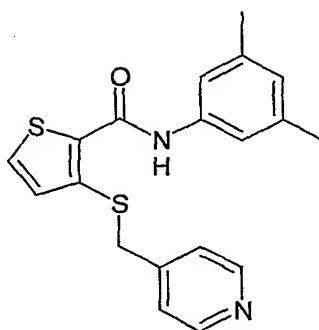


・ N - ( 3 - イソキノリル ) - 3 - ( 4 - ピリジルメチルチオ ) チオフエン - 2 -

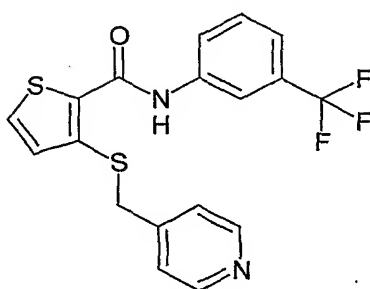
ーカルボキサミド



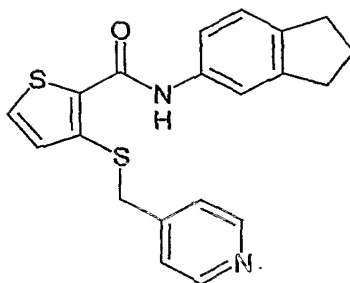
・ N-(3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフ  
エン-2-カルボキサミド



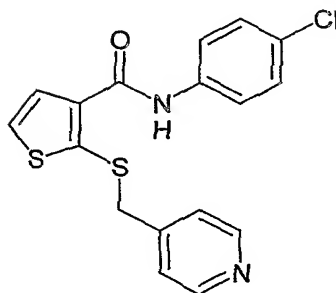
・ 3-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)  
チオフエン-2-カルボキサミド



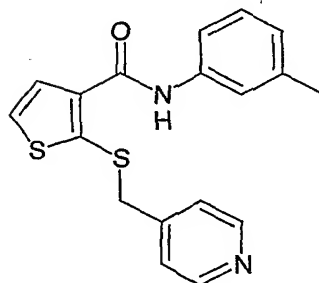
・ N-(5-インダニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-  
カルボキサミド



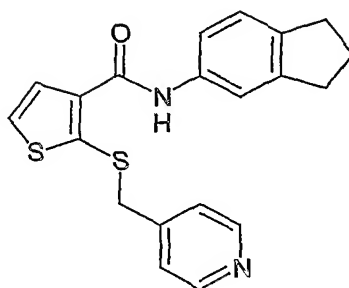
・ N-（4-クロロフェニル）-2-（4-ピリジルメチルチオ）チオフエン-3-カルボキサミド



・ N-（3-メチルフェニル）-2-（4-ピリジルメチルチオ）チオフエン-3-カルボキサミド

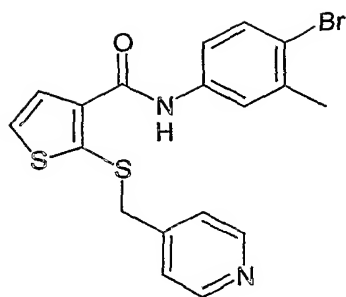


・ N-（5-インダニル）-2-（4-ピリジルメチルチオ）チオフエン-3-カルボキサミド



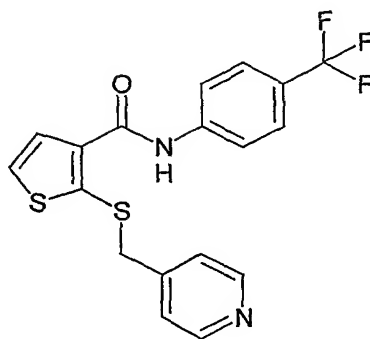
・ N-（4-ブロモ-3-メチルフェニル）-2-（4-ピリジルメチルチオ）

チオフエン-3-カルボキサミド

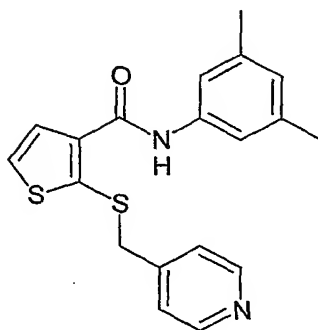


・ 2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)

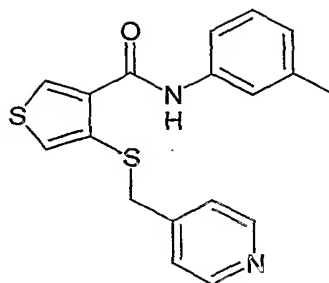
チオフエン-3-カルボキサミド



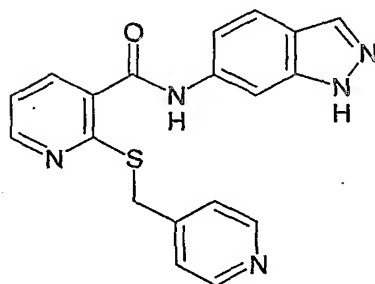
・ N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)チオフ  
エン-3-カルボキサミド



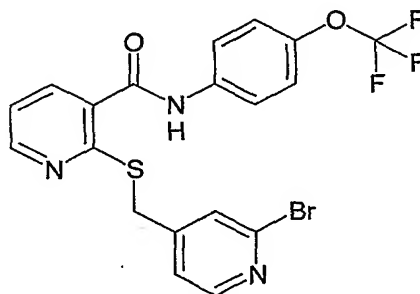
・ N-(3-メチルフェニル)-4-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-  
3-カルボキサミド



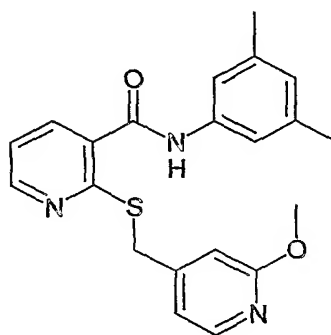
・ N - (インダゾール - 6 - イル) - 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) ピリジン  
- 3 - カルボキサミド



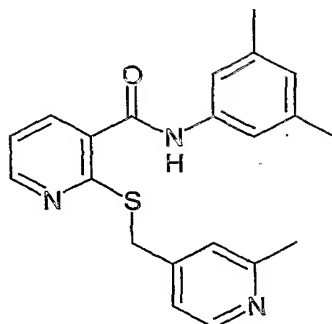
・ 2 - (2 - プロモピリジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (4 - トリフルオロ  
メトキシフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド



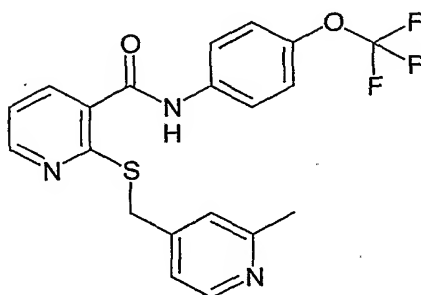
・ N - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 2 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル  
メチルチオ) ピリジン - 3 - カルボキサミド



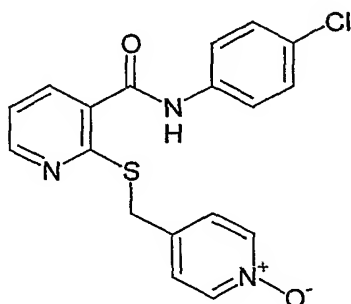
- ・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 2- (2-メチルピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド



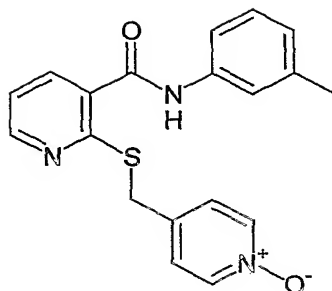
- ・ 2- (2-メチルピリジン-4-イルメチルチオ) - N- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド



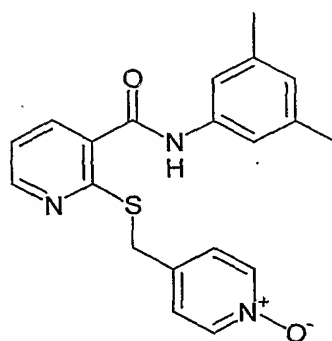
- ・ N- (4-クロロフェニル) - 2- (1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド



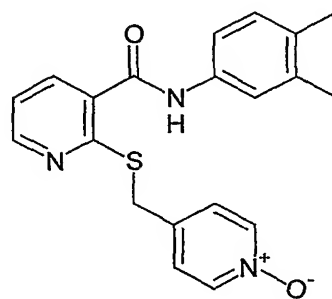
- ・ N- (3-メチルフェニル) - 2- (1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド



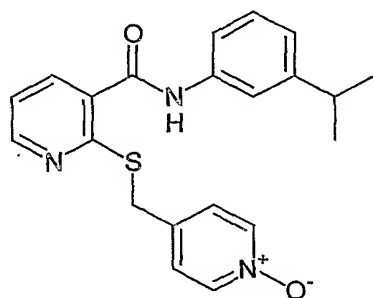
・ N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 2 - ( 1 - オキシピリジン - 4 - イルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド



・ N - ( 3 , 4 - ジメチルフェニル ) - 2 - ( 1 - オキシピリジン - 4 - イルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド

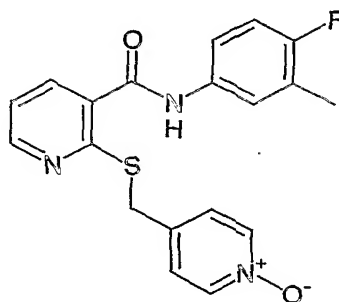


・ N - ( 3 - イソプロピルフェニル ) - 2 - ( 1 - オキシピリジン - 4 - イルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド

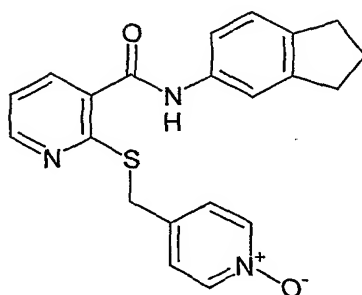




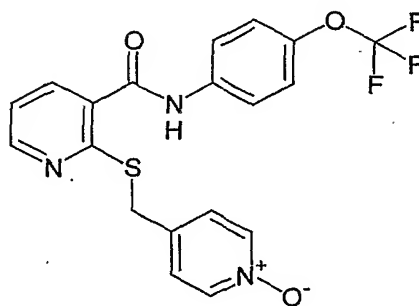
- ・ N- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) - 2- (1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド



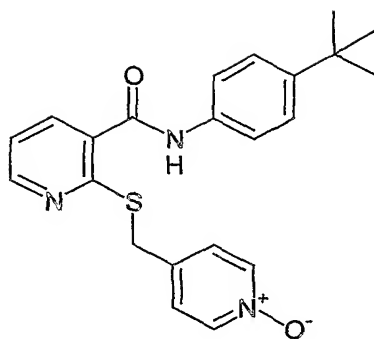
- ・ N- (5-インダニル) - 2- (1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド



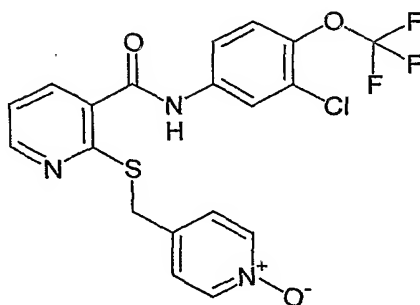
- ・ 2- (1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ) - N- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド



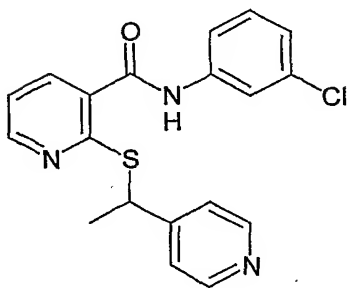
- ・ N- (4-tert-ブチルフェニル) - 2- (1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド



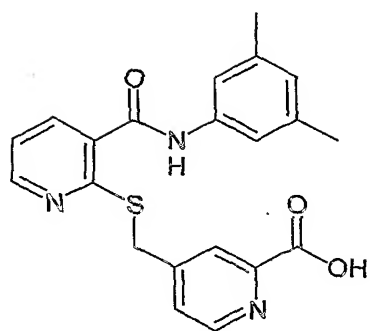
・ N- (3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル) -2- (1-オキソ  
ピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド



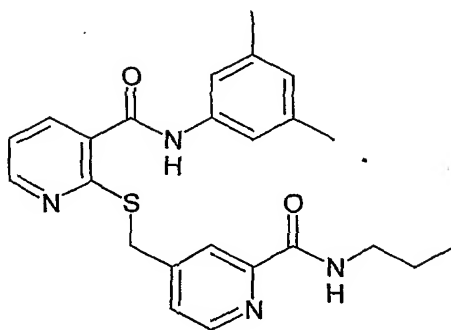
・ N- (3-クロロフェニル) -2- [1- (4-ピリジル) エチルチオ] ピリ  
ジン-3-カルボキサミド



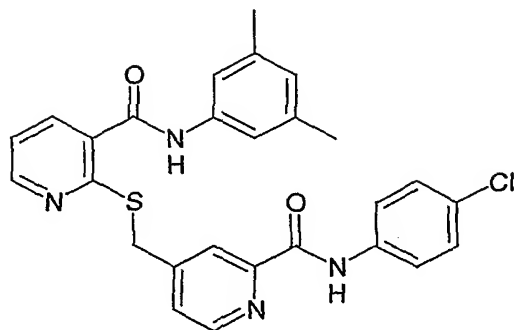
・ 2- (2-カルボキシピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (3, 5-ジメ  
チルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド



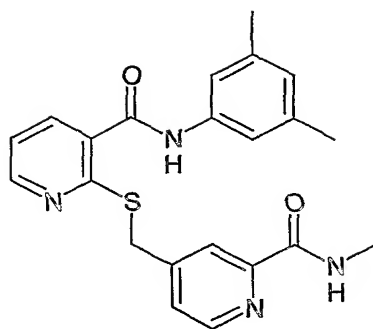
- ・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- (2-n-プロピルアミノカルボニルピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド



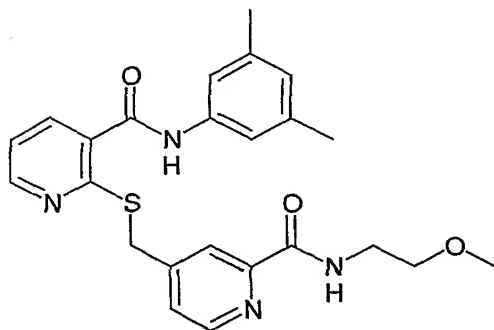
- ・ 2- [2- (4-クロロフェニルアミノカルボニル) ピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド



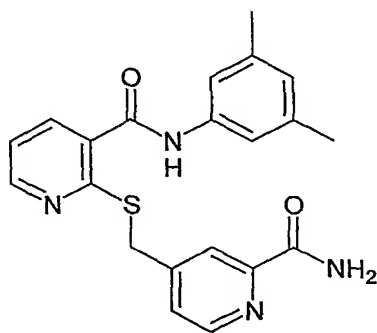
- ・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- (2-メチルアミノカルボニルピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド



- ・ N-（3，5-ジメチルフェニル）-2-〔2-（2-メトキシエチルアミノ  
カルボニル）ピリジン-4-イルメチルチオ〕ピリジン-3-カルボキサミ  
ド



- ・ 2-（2-カルバモイルピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（3，5-ジ  
メチルフェニル）ピリジン-3-カルボキサミド



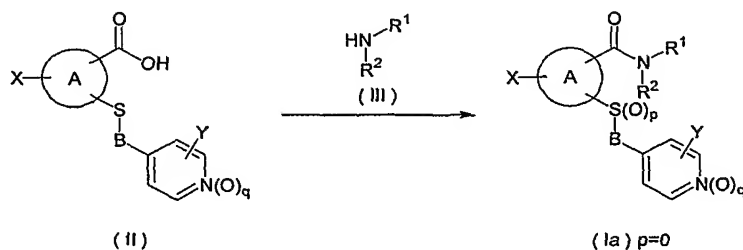
本発明化合物は、以下の方法により製造することができる。尚、個々の具体的な製造方法については、後述の実施例「製造例の項」で詳細に説明をする。また、下記の合成経路中で使用されているH a lは、ハロゲン原子を示す。

本発明化合物の製造方法は、以下に示す方法1～4）に大別することができ、置

換基の種類に応じて、適宜その方法を選択することができる。

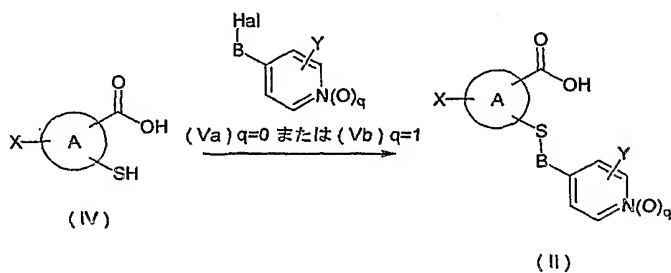
1) 本発明化合物 (I a,  $p = 0$ ) は、合成経路 1 に従い合成することができる。すなわち、本発明化合物 (I a) は、原料化合物 (I I) とアミン (I I I) を、塩化メチレン、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 等の有機溶媒中、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロフォスフェート (HATU)、N-ベンジル-N'-シクロヘキシルカルボジイミドポリマーバウンド等の縮合剤、およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、室温から 50℃で、1時間から 12時間反応させることにより得ることができる。

#### 合成経路 1



原料化合物 (I I) は、合成経路 1-1 に従い合成することができる。すなわち、原料化合物 (I I) は、原料化合物 (I V) と原料化合物 (Va) または原料化合物 (Vb) を、DMF 等の有機溶媒中、トリエチルアミン等の塩基存在下、0℃から室温で、1時間から 12時間反応させることにより得ることができる。

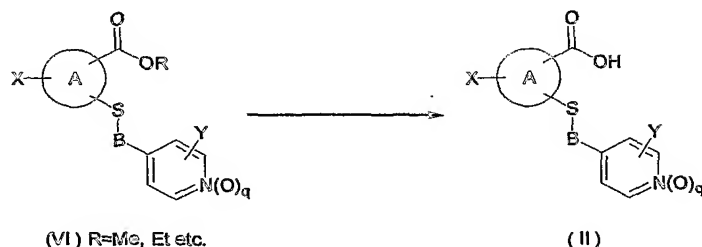
#### 合成経路 1-1



原料化合物 (I I) は、合成経路 1-2 に従い合成することもできる。すなわち、原料化合物 (I I) は、原料化合物 (V I) をメタノール等の有機溶媒中、

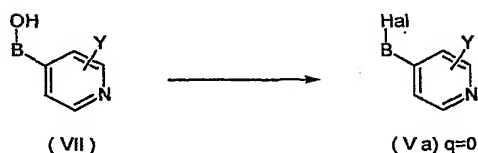
1 N水酸化ナトリウム水溶液等の塩基存在下、室温から50℃で、1時間から12時間処理することにより得ることができる。

#### 合成経路 1-2



原料化合物 (Va、q = 0) は合成経路 1-3 に従い合成することができる。すなわち、原料化合物 (Va) は、原料化合物 (VII) を、塩化メチレン等の有機溶媒中、四臭化炭素-トリフェニルホスフィン等のハロゲン化剤存在下、0℃から室温で、1時間から4時間処理することにより得ることができる。

#### 合成経路 1-3



原料化合物 (Vb、q = 1) は合成経路 1-4 に従い合成することができる。すなわち、ピリジン環の窒素原子が酸化された原料化合物 (Vb、q = 1) は、原料化合物 (Va、q = 0) を、塩化メチレン等の有機溶媒中、m-クロロ過安息香酸等の酸化剤存在下、0℃から室温で、1時間から24時間処理することにより得ることができる。

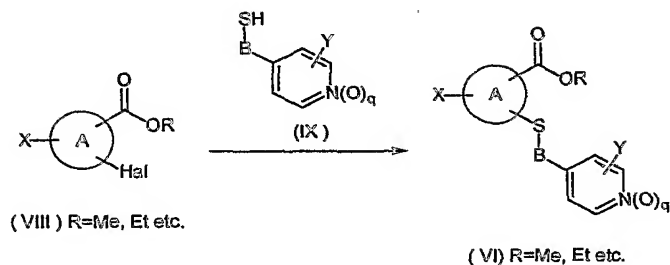
#### 合成経路 1-4



原料化合物 (VI) は、合成経路 1-5 に従い合成することができる。すなわち、原料化合物 (VI) は、原料化合物 (VIII) と原料化合物 (IX) を、N, N-ジメチルアセトアミド等の有機溶媒中、パラジウム等の遷移金属触媒、

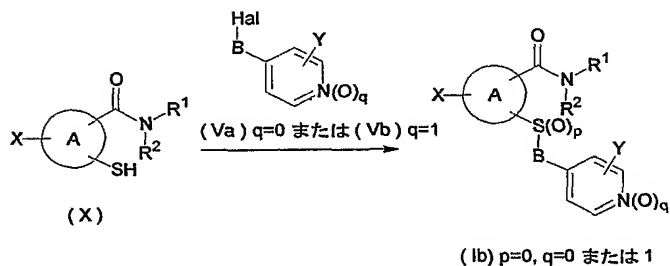
トリフェニルホスフィン等の触媒配位子およびN，N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、60℃から100℃で、2時間から24時間反応させることにより得ることができる。

#### 合成経路 1-5



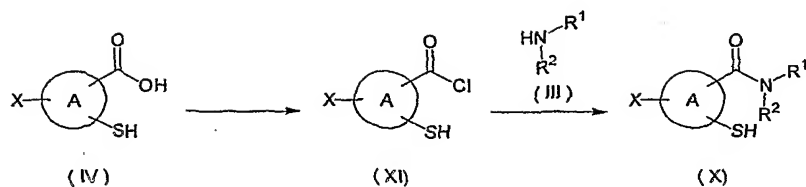
2) 本発明化合物 (I b、 $p = 0$ ) は合成経路 2 に従い合成することができる。すなわち、本発明化合物 (I b) は、原料化合物 (X) と原料化合物 (V a) または (V b) を、DMF 等の有機溶媒中、トリエチルアミン等の塩基存在下、室温から 80℃で、1 時間から 24 時間反応させることで得ることができる。

#### 合成経路 2



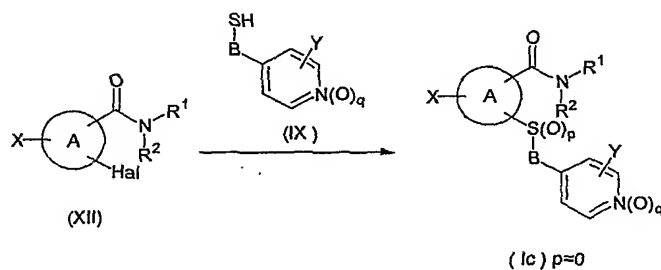
原料化合物 (X) は合成経路 2-1 に従い合成することができる。すなわち、原料化合物 (X) は、原料化合物 (I V) を、塩化メチレン等の有機溶媒中、塩化チオニル等のハロゲン化剤とピリジン等の塩基存在下、15分から3時間、室温で反応させ、得られた酸クロリド (X I) とアミン (I I I) を、クロロホルムなどの有機溶媒中、ピリジン等の塩基存在下、室温から 80℃で、1 時間から 24 時間反応させることで得ることができる。

#### 合成経路 2-1



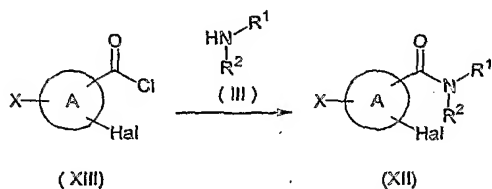
3) 本発明化合物 (I c、 $p = 0$ ) は、合成経路 3 に従い合成することもできる。すなわち、本発明化合物 (I c) は、原料化合物 (X I I) と原料化合物 (I X) を DMF 等の有機溶媒中、炭酸カリウム等の塩基存在下、 $40^{\circ}\text{C}$  から  $80^{\circ}\text{C}$  で、1 時間から 12 時間反応させることにより得ることができる。また、原料化合物 (X I I) と原料化合物 (I X) を N, N-ジメチルアセトアミド等の有機溶媒中、パラジウム等の遷移金属触媒、トリフェニルホスフィン等の触媒配位子および N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、 $60^{\circ}\text{C}$  から  $100^{\circ}\text{C}$  で、2 時間から 24 時間反応させることにより得ることができる。

#### 合成経路 3



原料化合物 (X I I) は、合成経路 3-1 に従い合成することができる。すなわち、原料化合物 (X I I) は、原料化合物 (X I I I) とアミン (I I I) を、テトラヒドロフラン、DMF 等の有機溶媒中、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、 $0^{\circ}\text{C}$  から  $50^{\circ}\text{C}$  で、1 時間から 12 時間反応させることで得ることができる。

#### 合成経路 3-1

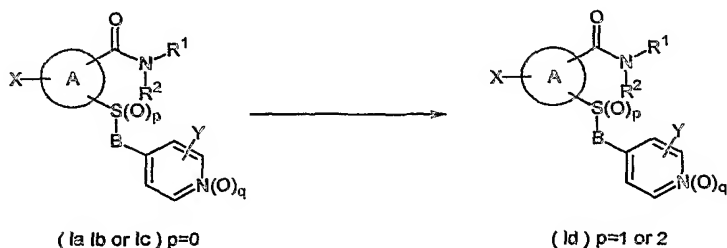


4) 本発明化合物 (I d、 $p = 1$  または  $2$ ) は、合成経路 4 に従い合成することも



できる。すなわち、本発明化合物（I a、I bまたはI c）中の硫黄原子が酸化された本発明化合物（I d）は、本発明化合物（I a、I bまたはI c）をクロロホルム等の有機溶媒中、*m*-クロロ過安息香酸、過酸化水素等の酸化剤存在下、0℃から室温で、1時間から12時間処理することにより得ることができる。

#### 合成経路 4



前記の合成経路により製造した本発明化合物は、汎用されている技術を使用し、前述した塩、水和物または溶媒和物の形態にすることもできる。

本発明は、本発明化合物またはその塩と医薬担体を含む医薬組成物にも関する。

本発明はさらに、本発明化合物またはその塩を患者に治療に有効な量投与することからなる、血管新生または血管透過性の亢進が関与する疾患の治療方法にも関する。

本発明化合物の有用性を見出すため、以下1～4.の薬理試験を実施し、本発明化合物の薬理効果を評価した。その詳細については、後述の実施例[薬理試験の項]で説明するが、本発明化合物は1.の薬理試験（*in vitro*）において、優れた細胞増殖阻害作用を示し、血管新生阻害効果を見出すとともに、血管透過性の亢進阻害が示唆された。さらに、本発明化合物は具体的な疾患モデル動物を用いた2～4.の薬理試験（*in vivo*）において、優れた腫瘍増殖抑制作用、足浮腫抑制作用および脈絡膜血管新生阻害効果を示し、血管新生や血管透過性亢進が関与する具体的疾患の治療剤として有用であることを見出した。

#### 1. 血管新生阻害効果の評価試験

薬物の*in vitro*における血管新生阻害効果を評価する汎用される方法の一つであるVEGF誘発HUVEC増殖反応評価系（尚、HUVECは、正常

ヒトさい帯静脈由来血管内皮細胞を意味する)を用いて、本発明化合物の細胞増殖阻害作用試験を実施した。

## 2. 抗癌効果の評価試験

薬物の *in vivo* における抗癌効果を評価する汎用される方法の一つであるマウス担癌モデルを用いて、本発明化合物の腫瘍増殖抑制作用試験を実施した。

## 3. 抗関節炎効果の評価試験

薬物の *in vivo* における抗関節炎効果を評価する汎用される方法の一つであるラットアジュバント関節炎モデルを用いて、本発明化合物の足浮腫抑制作用試験を実施した。

## 4. 脈絡膜血管新生阻害効果の評価試験

薬物の *in vivo* における脈絡膜血管新生阻害効果を評価する汎用される方法の一つであるラット脈絡膜血管新生モデルを用いて、本発明化合物の新生血管発現試験を実施した。

以上、1～4. より、本発明化合物は、血管新生または血管透過性の亢進が関与する疾患の治療剤として有用なものであり、具体的には、癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化の治療剤として非常に有用なものである。

本発明化合物は経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型として、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、点眼剤等が挙げられ、それらは汎用される技術を使用して製剤化することができる。

例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤は、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム等の賦形剤、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース、低

置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂等のコーティング剤、パラオキシ安息香酸エチル、ベンジルアルコール等の安定化剤、甘味料、酸味料、香料等の矯味矯臭剤等を必要に応じて使用し、調製することができる。

また、注射剤、点眼剤等の非経口剤は、塩化ナトリウム、濃グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール等の等張化剤、リン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸、氷酢酸、トロメタモール等の緩衝化剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシ40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン、塩化ベンゾトニウム、パラオキシ安息香酸エステル、安息香酸ナトリウム、クロロブタノール等の防腐剤等、塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のpH調整剤、ベンジルアルコール等の無痛化剤等を必要に応じて使用し、調製することができる。

本発明化合物の投与量は、症状、年齢、剤型等により適宜選択して使用することができる。例えば、経口剤は通常1日当たり0.01~1000mg、好ましくは1~100mgを1回または数回に分けて投与することができる。

また、点眼剤は通常0.0001%~10% (w/v)、好ましくは0.01%~5% (w/v) の濃度のものを1回または数回に分けて投与することができる。

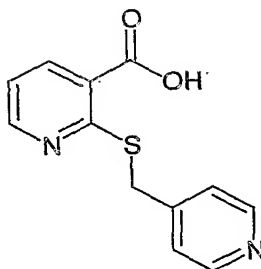
以下に、本発明化合物の製造例、製剤例ならびに薬理試験の結果を示す。尚、これらの例示は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

#### 実施例

##### [製造例]

## 参考例 1

2- (4-ピリジルメチルチオ) ピリジン-3-カルボン酸 (参考化合物 1-1)



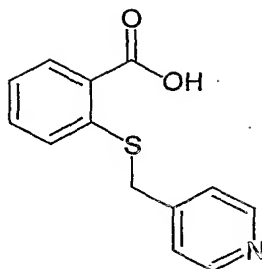
氷冷下、2-メルカプトニコチン酸 (7.8 g、50 mmol) と 4- (臭化メチル) ピリジン臭化水素塩 (12.6 g、50 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) に懸濁させた。その懸濁液にトリエチルアミン (21 mL、150 mmol) を滴下し、室温で 6 時間攪拌した。反応溶液に水 (300 mL) を加え、水層を酢酸エチル (100 mL) で洗浄した。その水層に 2 N 塩酸を加え、pH 7 とし、析出した固体をろ取した。その固体を水とジエチルエーテルで洗浄した後、減圧下、50 °C で乾燥させ、標記参考化合物 7.5 g を灰色固体として得た (収率 61%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.38 (s, 2H), 7.27 (dd,  $J = 8.1, 4.8$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 8.22 (dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 8.63 (dd,  $J = 4.8, 1.8$  Hz, 1H), 13.70 (br s, 1H)

以下、参考例 1 と同様に参考化合物 1-2 ~ 1-11 を得た。

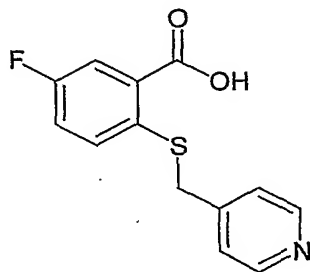
2- (4-ピリジルメチルチオ) 安息香酸 (参考化合物 1-2)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  4.25 (s, 2H), 7.21 (td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 7.40–7.51 (m, 4H), 7.88 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 8.50 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 13.12 (br s, 1H)

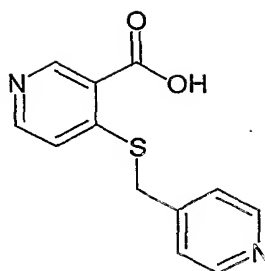
5-フルオロ-2-(4-ピリジルメチルチオ)安息香酸 (参考化合物 1-3)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  4.55 (s, 2H), 7.39 (td,  $J = 8.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J = 9.0, 5.1$  Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J = 9.3, 2.9$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 8.81 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H)

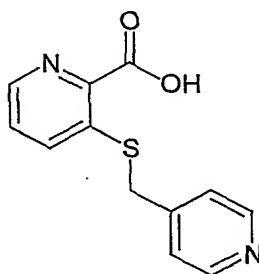
4-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸 (参考化合物 1-4)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.35 (s, 2H), 7.45 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 8.50 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 8.54 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 8.92 (s, 1H), 13.70 (br s, 1H)

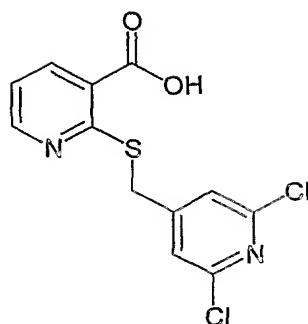
3-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-2-カルボン酸 (参考化合物 1-5)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.30 (s, 2H), 7.42 (dd,  $J$  = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.92 (dd,  $J$  = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 8.40 (dd,  $J$  = 4.6, 1.2 Hz, 1H), 8.50 (dd,  $J$  = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 13.26 (br s, 1H)

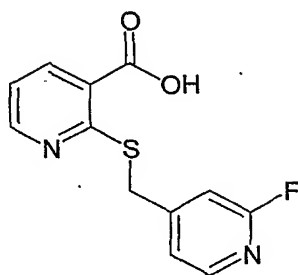
2-(2,6-ジクロロピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸 (参考化合物 1-6)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.40 (s, 2H), 7.29 (dd,  $J = 7.8, 4.7$  Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 8.25 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 8.64 (dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz, 1H), 13.58 (s, 1H)

2-(2-フルオロピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸  
(参考化合物1-7)

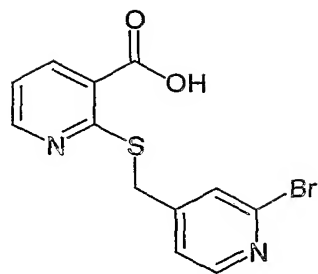


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.27 (dd,  $J = 7.6, 4.7$  Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 8.13 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.23 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.64 (dd,  $J = 4.7, 1.8$  Hz, 1H), 13.49 (s, 1H)

2-(2-ブロモピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸 (

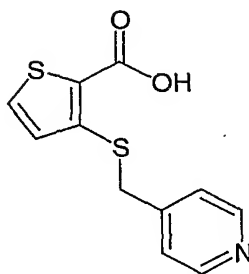
参考化合物 1 - 8)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  4.37 (s, 2H), 7.28 (dd,  $J = 7.8, 4.7$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J = 4.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J = 1.4, 0.4$  Hz, 1H), 8.23 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 8.27 (dd,  $J = 4.9, 0.4$  Hz, 1H), 8.63 (dd,  $J = 4.7, 1.8$  Hz, 1H), 13.55 (s, 1H)

3 - (4-ピリジルメチルチオ) チオフェン-2-カルボン酸 (参考化合物 1 - 9)

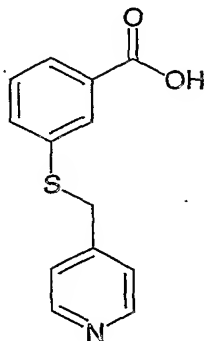


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  4.35 (s, 2H), 7.19 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 7.84 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 13.06 (s, 1H)

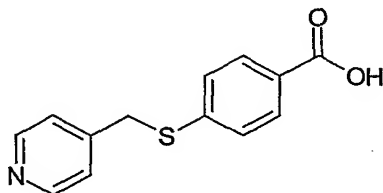


## 3- (4-ピリジルメチルチオ) 安息香酸 (参考化合物 1-10)

 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.33 (s, 2H), 7.35 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.58 (ddd,  $J$  = 7.8, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.82 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.47 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 13.12 (s, 1H)

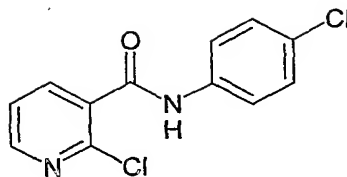
## 4- (4-ピリジルメチルチオ) 安息香酸 (参考化合物 1-11)

 $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.38 (s, 2H), 7.42 (m, 4H), 7.82 (dt,  $J$  = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 8.50 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 12.92 (s, 1H)

## 参考例 2

2-クロロ-N- (4-クロロフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (参考化合物 2-1)



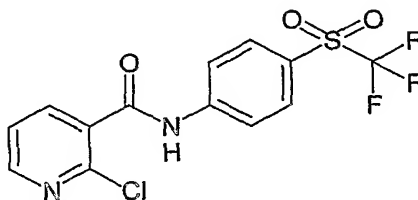
氷冷下、4-クロロアニリン（3.2 g、25 mmol）とN,N-ジイソプロピルエチルアミン（7.7 mL、46 mmol）のテトラヒドロフラン（40 mL）溶液に塩化2-クロロニコチノイル（4.0 g、23 mmol）を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル（150 mL）を加え、酢酸エチル層を飽和重曹水（100 mL）と飽和食塩水（100 mL）で各々2回洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、析出した固体をろ取した。その固体をジエチルエーテル：酢酸エチル（3：1）で洗浄し、減圧下で乾燥させ、標記参考化合物4.2 gを白色固体として得た（収率82%）。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）

$\delta$  7.36 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.42 (dd,  $J = 7.7, 4.8$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.23 (dd,  $J = 7.7, 1.9$  Hz, 1H), 8.53 (dd,  $J = 4.8, 1.9$  Hz, 1H) .

以下、参考例2と同様に参考化合物2-2~7を得た。

2-クロロ-N-(4-トリフルオロメチルスルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド（参考化合物2-2）

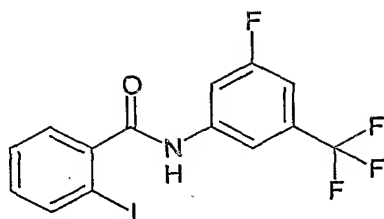


$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ）

$\delta$  7.62 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 8.11-8.

1.8 (m, 5H), 8.59 (dd,  $J = 4.9, 2.0$  Hz, 1H),  
11.41 (s, 1H)

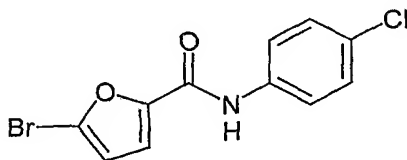
N-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-ヨードベンザミド  
(参考化合物 2-3)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  7.27 (m, 1H), 7.52 (dd,  $J = 9.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.53-7.55 (m, 2H), 7.87 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 10.96 (s, 1H)

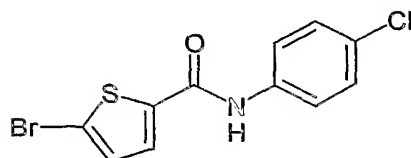
5-ブロモ-N-(4-クロロフェニル)フラン-2-カルボキサミド (参考化合物 2-4)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  6.84 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.76 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 10.33 (s, 1H)

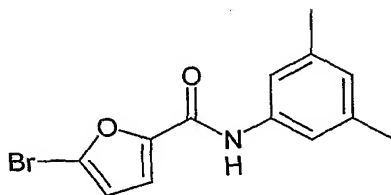
5-ブロモ-N-(4-クロロフェニル)チオフエン-2-カルボキサミド (参考化合物 2-5)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  7.38 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.73 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.85 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 10.38 (s, 1H)

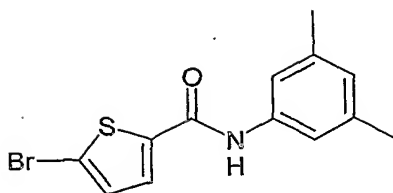
5-ブロモ-N-(3,5-ジメチルフェニル)フラン-2-カルボキサミド (参考化合物 2-6)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.26 (s, 6H), 6.75 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 0.7$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 10.02 (s, 1H)

5-ブロモ-N-(3,5-ジメチルフェニル)チオフエン-2-カルボキサミド (参考化合物 2-7)

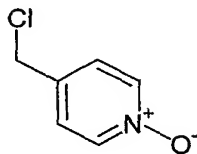


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  2.26 (s, 6H), 6.76 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.36 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 10.12 (s, 1H)

### 参考例 3

4-(クロロメチル)ピリジン-N-オキシド (参考化合物 3-1)



4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 (1.6 g、10 mmol) に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) と水 (20 mL) を加え、その反応溶液をクロロホルム (20 mL) で 2 回抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣の塩化メチレン (20 mL) 溶液に m-クロロ過安息香酸 (65%、5.3 g、20 mmol) を加え、室温で 17 時間攪拌した。反応溶液にクロロホルム (100 mL) と飽和重曹水 (120 mL) を加え、そのクロロホルム層を飽和重曹水 (80 mL) と飽和食塩水 (100 mL) で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記参考化合物 300 mg を褐色固体として得た (収率 21%)。

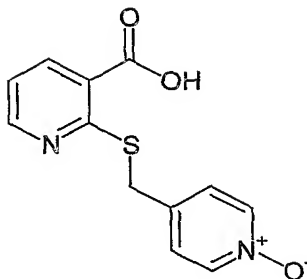
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  4.77 (s, 2H), 7.47 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 8.

2 2 (d, J = 7.1 Hz, 2H)

#### 参考例 4

2- (1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボン酸 (参考化合物 4-1)



2-メルカプトニコチン酸 (270 mg, 1.7 mmol) と 4- (クロロメチル) ピリジン-N-オキシド (260 mg, 1.7 mmol, 参考化合物 3-1) を N, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) に懸濁させた。その懸濁液に トリエチルアミン (0.75 mL, 5.4 mmol) を滴下し、室温で 7.5 時間攪拌した。反応溶液に水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で洗浄した。その水層に 1 N 塩酸 (5.0 mL) を加え、pH 7 とし、析出した固体をろ取した。その固体を水とジエチルエーテルで洗浄した後、減圧下で乾燥させ、標記参考化合物 200 mg を淡赤色固体として得た (収率 47%)。

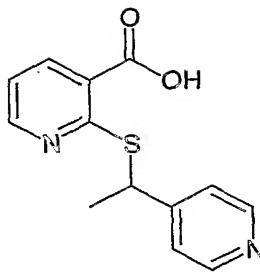
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.35 (s, 2H), 7.28 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.11 (dd, J = 5.1, 2.0 Hz, 2H), 8.23 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 13.50 (br, 1H)

#### 参考例 5

2- [1- (4-ピリジル) エチルチオ] ピリジン-3-カルボン酸 (参考化

物 5 - 1)



氷冷下、(±)-1-(4-ピリジル)エタノール (1.9 g、15 mmol) の塩化メチレン (75 mL) 溶液にトリフェニルホスフィン (4.8 g、18 mmol) と四臭化炭素 (7.4 g、22 mmol) を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水 (100 mL) を加え、クロロホルム (60 mL) で抽出した後そのクロロホルム層を飽和食塩水 (80 mL) で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(±)-1-(1-ブromoethyl)ピリジン (2.0 g、72%) を得た。

室温で直ちにこのブromo体 (2.0 g、11 mmol) と2-メルカプトニコチン酸 (1.2 g、7.8 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液にトリエチルアミン (3.1 mL、22 mmol) を滴下し15時間攪拌した。反応溶液に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で洗浄した後、水層を1N塩酸でpH 7とし、クロロホルム (50 mL) で抽出した。そのクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、標記参考化合物をN,N-ジメチルホルムアミドとの混合物として得た。

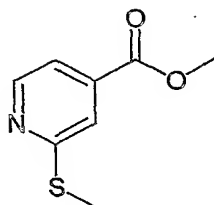
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.64 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 5.14 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J$  = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J$  = 4.5, 1.5 Hz, 2H), 8.19 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.48 (dd,  $J$  = 4.5, 1.5 Hz, 2H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.7, 1.7 Hz, 1H),

13.50 (br s, 1H)

#### 参考例 6

2-メチルチオイソニコチン酸メチル (参考化合物 6-1)



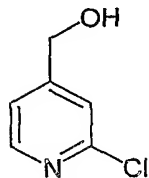
2-クロロイソニコチン酸メチル (1.0 g、60 mmol) とナトリウムチオメトキシド (0.42 g、60 mmol) をメタノール (10 mL) に懸濁させ、窒素雰囲気下で 3 時間加熱還流した。反応溶液を酢酸エチル (60 mL) で希釈した後、飽和重曹水 (100 mL) と飽和食塩水 (100 mL) で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記参考化合物 0.20 g を無色油状物質として得た (収率 22%)。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.60 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.49 (dd,  $J = 5.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J = 1.6, 1.0$  Hz, 1H), 8.56 (dd,  $J = 5.2, 1.0$  Hz, 1H)

#### 参考例 7

2-クロロピリジン-4-メタノール (参考化合物 7-1)



窒素雰囲気下、氷冷下で、2-クロロイソニコチン酸メチル (11 g、62 mmol) の無水テトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に 0.95 M 水素化ジイソ



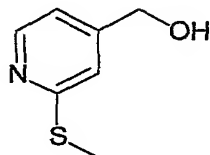
ブチルアルミニウムヘキサン溶液 (200 mL, 190 mmol) を滴下した後、引き続き氷冷下で2時間攪拌した。その後、さらに1 N塩酸 (200 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水 (400 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で3回抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、標記参考化合物 8.5 g を白色固体として得た (収率95%)。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.56 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 5.54 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H)

以下、参考例7と同様に参考化合物7-2~3を得た。

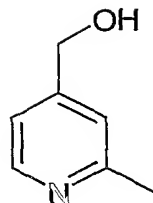
2-メチルチオピリジン-4-メタノール (参考化合物7-2)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.16 (br s, 1H), 2.56 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 6.95 (dt,  $J = 5.1, 0.7$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J = 1.4, 0.7$  Hz, 1H), 8.38 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H)

2-メチルピリジン-4-メタノール (参考化合物7-3)

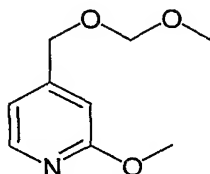


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.44 (s, 3H), 4.49 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 2H), 5.36 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 7.10 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 8.35 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H)

#### 参考例 8

2-メトキシピリジン-4-メチル メトキシメチル エーテル (参考化合物 8-1)



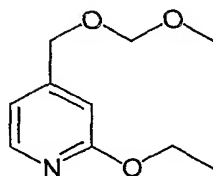
カリウム-*tert*-ブトキシド (1.2 g, 11 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 懸濁液にメタノール (0.46 mL, 11 mmol) を加え、3 時間加熱還流した。その反応溶液に 2-クロロピリジン-4-メチルメトキシメチルエーテル (1.0 g, 5.3 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を加え、さらに 3 時間加熱還流した。放冷後、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、酢酸エチル層を水 (200 mL) と飽和食塩水 (100 mL) で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記参考化合物 0.89 g を黄色油状物質として得た (収率 91%)。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  3.41 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.85 (dd,  $J = 5.2$ , 0.6 Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H)

以下、参考例8と同様に参考化合物8-2~4を得た。

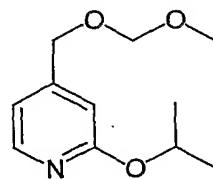
2-エトキシピリジン-4-メチル メトキシメチル エーテル (参考化合物8-2)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.39 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.35 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.82 (dd,  $J = 5.2$ , 1.2 Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H)

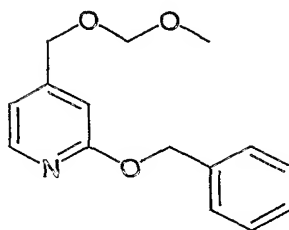
2-イソプロポキシピリジン-4-メチル メトキシメチル エーテル (参考化合物8-3)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.34 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H), 3.41 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.30 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.80 (dd,  $J = 5.2$ , 1.2 Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H)

2-ベンジルオキシピリジン-4-メチル メトキシメチル エーテル (参考化合物 8-4)

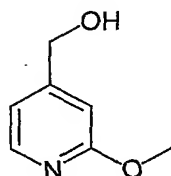


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.41 (s, 3H), 4.57 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.62 (dd,  $J = 1.6, 1.0$  Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J = 5.2, 0.6$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.45 (dd,  $J = 7.6, 0.6$  Hz, 2H), 8.13 (dd,  $J = 5.2, 0.6$  Hz, 1H)

#### 参考例 9

2-メトキシピリジン-4-メタノール (参考化合物 9-1)



氷冷下、2-メトキシピリジン-4-メチルメトキシメチルエーテル (0.77 g、4.2 mmol、参考化合物 8-1) に 4N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (11 mL、44 mmol) を加え 30 分間攪拌した。クロロホルム (100 mL) で希釈し、飽和重曹水 (50 mL) で 2 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、標記参考化合物 0.69 g を黄色油状物質として得た (収率 99%)。

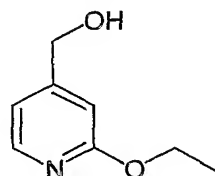
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.89 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.69 (d,  $J = 4.$

3 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.85 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H)

以下、参考例9と同様に参考化合物9-2~4を得た。

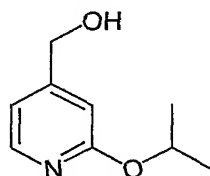
2-エトキシピリジン-4-メタノール (参考化合物9-2)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.39 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.32 (br s, 1H), 4.34 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.73 (dd,  $J = 1.5, 1.0$  Hz, 1H), 6.82 (dd,  $J = 5.4, 1.0$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H)

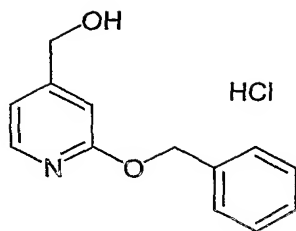
2-イソプロポキシピリジン-4-メタノール (参考化合物9-3)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.34 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H), 1.78 (br s, 1H), 4.71 (s, 2H), 5.30 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.81 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H)

2-ベンジルオキシピリジン-4-メタノール 塩酸塩 (参考化合物9-4)

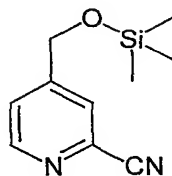


$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.52 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.89 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.32 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 8.10 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.00–8.20 (br s, 1H)

#### 参考例 10

2-シアノー-4-(トリメチルシリルオキシメチル)ピリジン (参考化合物 10-1)



室温で4-ピリジルカルビノール-N-オキシド (5.1 g、41 mmol) の塩化メチレン (200 mL) 溶液に、トリメチルシリルニトリル (8.0 mL、60 mmol) と塩化ジメチルカルバモイル (4.1 mL、45 mmol) を加え4日間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、ジエチルエーテル (40 mL) を加えて不溶物をろ去した。再び減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記参考化合物 5.8 g を薄黄色油状物として得た (収率 68%)。

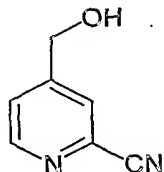
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  0.16 (s, 9H), 4.79 (s, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.92 (dd,  $J = 1.6, 0.7$  Hz, 1H), 8.71 (dd,  $J =$

5.1, 0.7 Hz, 1H)

#### 参考例 11

2-シアノピリジン-4-メタノール (参考化合物 11-1)



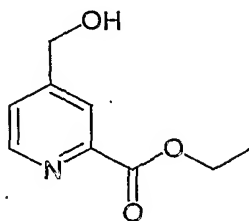
室温で2-シアノ-4-(トリメチルシリルオキシメチル)ピリジン (600 mg、2.9 mmol、参考化合物 10-1) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に、ふっ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム 3 水和物 (1.1 g、3.5 mmol) を加え 3 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記参考化合物 120 mg を黄色固体として得た (収率 32%)。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.61 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 5.64 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 7.67 (ddd,  $J$  = 4.0, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J$  = 1.5, 0.9 Hz, 1H), 8.69 (dd,  $J$  = 5.0, 0.6 Hz, 1H)

#### 参考例 12

2-エトキシカルボニルピリジン-4-メタノール (参考例 12-1)



窒素雰囲気下、50℃で2-シアノピリジン-4-メタノール (200 mg、1.5 mmol、参考化合物 11-1) のエタノール (3 mL) 溶液に、塩化トリメ

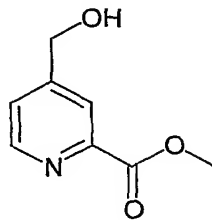
チルシラン (0.4 mL、3.0 mmol) を加え 12 時間攪拌した。放冷後、少量の水と炭酸ナトリウム (160 mg、1.5 mmol) を加えた。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記参考化合物 43 mg を白色固体として得た (収率 16%)。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.33 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 4.35 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.62 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 5.56 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 8.01 (dd,  $J = 1.6, 0.6$  Hz, 1H), 8.63 (dd,  $J = 4.6, 0.6$  Hz, 1H)

以下、参考例 12 と同様に参考化合物 12-2 を得た。

2-メトキシカルボニルピリジン-4-メタノール (参考化合物 12-2)



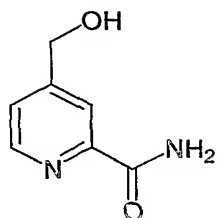
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  3.88 (s, 3H), 4.62 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 5.57 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.56 (dt,  $J = 4.9, 0.9$  Hz, 1H), 8.02 (dd,  $J = 1.5, 0.6$  Hz, 1H), 8.64 (dd,  $J = 4.9, 0.6$  Hz, 1H)

### 参考例 13

2-カルバモイルピリジン-4-メタノール (参考化合物 13-1)





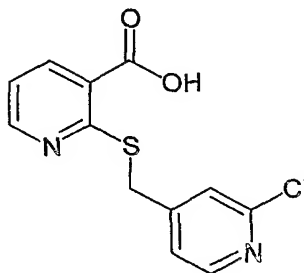
窒素雰囲気下、室温でエタノール（14 mL）に塩化トリメチルシラン（27 mL）と2-シアノピリジン-4-メタノール（1.6 g、11 mmol、参考化合物11-1）のエタノール（20 mL）懸濁液を加えた後、50℃で5.5時間攪拌した。放冷後、水（27 mL）と炭酸ナトリウム（2.3 g、22 mmol）を加えた。減圧下で溶媒を留去した後、エタノール（100 mL）を加えて不溶物をろ去した。再び減圧下、溶媒を留去し、得られる残渣を減圧下50℃にて乾燥し、標記参考化合物を無機塩との混合物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.61 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 5.52 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 7.50 (dt,  $J$  = 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.01 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.55 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H)

#### 参考例 14

2-(2-クロロピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸（参考化合物14-1）



2-クロロピリジン-4-メタノール（8.5 g、59 mmol、参考化合物7-1）の塩化メチレン（250 mL）溶液にトリフェニルホスフィン（19 g、

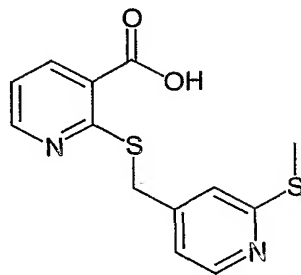
71 mmol) と四臭化炭素 (29 g、88 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-ブロモメチル-2-クロロピリジンを得た。氷冷下、直ちにこのブロモ体のN, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液に2-メルカプトニコチン酸 (9.1 g、59 mmol) を加え、さらにトリエチルアミン (25 mL、180 mmol) を滴下した。反応溶液を室温で15時間攪拌した後、ジエチルエーテル (100 mL) と水 (600 mL) を加えて分液した。水層に2N塩酸を加え、pH 6とし析出した固体をろ取した。その固体を水とジエチルエーテルで洗浄した後、減圧下、50℃で乾燥させ、標記参考化合物 12 g を黄色固体として得た (収率73%)。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.40 (s, 2H), 7.27 (dd,  $J$  = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J$  = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 0.6 Hz, 1H), 8.24 (dd,  $J$  = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 8.30 (dd,  $J$  = 5.2, 0.6 Hz, 1H), 8.64 (dd,  $J$  = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 13.52 (s, 1H)

以下、参考例14と同様に参考化合物14-2~10を得た。

2-(2-メチルチオピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸 (参考化合物14-2)

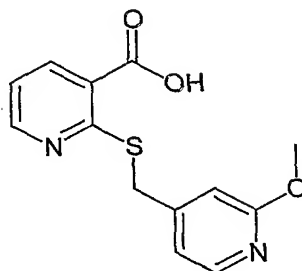


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.47 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 7.13 (dd,  $J$  =

5. 1, 1. 4 Hz, 1H), 7. 27 (dd,  $J = 7. 7, 4. 8$  Hz, 1H), 7. 32 (s, 1H), 8. 22 (dd,  $J = 7. 7, 1. 8$  Hz, 1H), 8. 31 (dd,  $J = 5. 1, 0. 7$  Hz, 1H), 8. 63 (dd,  $J = 4. 8, 1. 8$  Hz, 1H), 13. 50 (s, 1H)

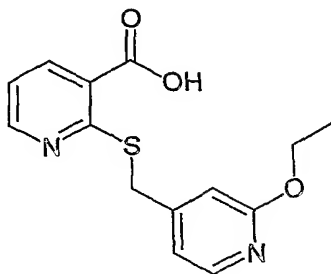
2- (2-メトキシピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボン酸  
(参考化合物 14-3)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  3. 80 (s, 3H), 4. 33 (s, 2H), 6. 82 (s, 1H), 7. 00 (dd,  $J = 5. 1, 1. 4$  Hz, 1H), 7. 26 (dd,  $J = 8. 1, 4. 7$  Hz, 1H), 8. 05 (d,  $J = 5. 1$  Hz, 1H), 8. 21 (dd,  $J = 8. 1, 1. 8$  Hz, 1H), 8. 63 (dd,  $J = 4. 7, 1. 8$  Hz, 1H), 13. 48 (s, 1H)

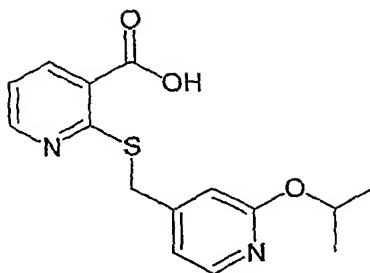
2- (2-エトキシピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボン酸  
(参考化合物 14-4)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.28 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 4.22–4.30 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.98 (dd,  $J = 5.3, 1.4$  Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J = 7.7, 4.7$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 8.23 (dd,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 8.64 (dd,  $J = 4.7, 1.8$  Hz, 1H), 13.50 (br s, 1H)

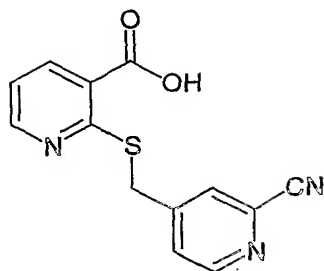
2- (2-イソプロポキシピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボン酸 (参考化合物 14-5)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.25 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H), 4.30 (s, 2H), 5.21 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J = 7.6, 4.6$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.61 (m, 1H), 13.50 (br s, 1H)

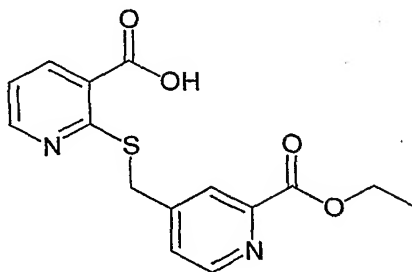
2- (2-シアノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボン酸 (参考化合物 14-6)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  4.44 (s, 2H), 7.28 (dd,  $J = 7.9, 4.7$  Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J = 5.2, 1.8$  Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.24 (dd,  $J = 7.9, 1.8$  Hz, 1H), 8.63–8.64 (m, 2H), 13.55 (s, 1H)

2 – (2-エトキシカルボニルピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸 (参考化合物 14-7)

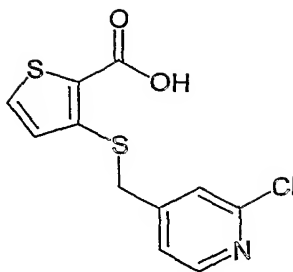


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 4.33 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 7.27 (dd,  $J = 7.6, 4.6$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.23 (dd,  $J = 7.6, 2.0$  Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J = 4.9, 0.7$  Hz, 1H), 8.62 (dd,  $J = 4.6, 2.0$  Hz, 1H), 13.53 (s, 1H)

3 – (2-クロロピリジン-4-イルメチルチオ)チオフェン-2-カルボン酸

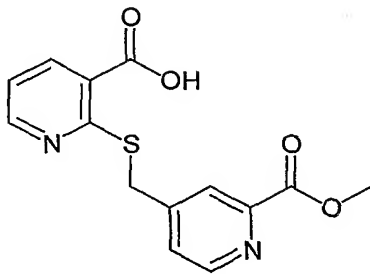
(参考化合物 14-8)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.38 (s, 2H), 7.19 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J$  = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 7.86 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (dd,  $J$  = 5.2, 0.9 Hz, 1H), 13.11 (s, 1H)

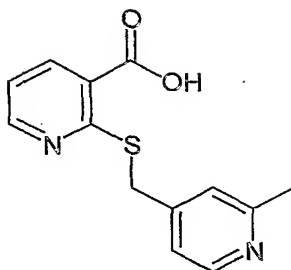
2-(2-メトキシカルボニルピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸 (参考化合物 14-9)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  3.86 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 7.26 (dd,  $J$  = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J$  = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 8.22 (dd,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.58 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 8.61 (dd,  $J$  = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 13.52 (br s, 1H)

2-(2-メチルピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸 (参考化合物 14-10)

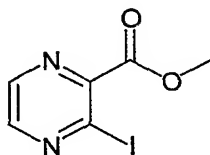


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.65 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.84-7.90 (m, 2H), 8.24 (dd,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, 1H); 8.59-8.62 (m, 2H), 13.50-13.65 (br s, 1H)

#### 参考例 15

3-ヨードピラジン-2-カルボン酸メチル (参考化合物 15-1)



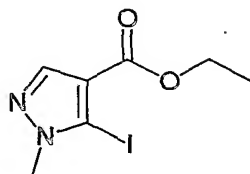
85℃で、3-アミノピラジン-2-カルボン酸メチル (1.9 g、12 mmol) のジヨードメタン (20 mL) 懸濁液に亜硝酸イソアミル (5.2 mL、39 mmol) を加え、100℃で15時間攪拌した。放冷後、反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記参考化合物 1.4 g を薄黄色固体として得た (収率 44%)。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  4.04 (s, 3H), 8.47 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 8.56 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H)

以下、参考例 15 と同様に参考化合物 15-2~4 を得た。

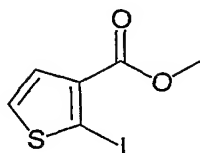
5-ヨード-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸エチル (参考化合物 15-2)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.28 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.23 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H)

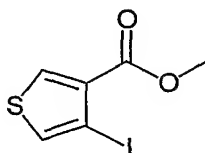
2-ヨードチオフェン-3-カルボン酸メチル (参考化合物 15-3)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.89 (s, 3H), 7.32 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H)

4-ヨードチオフェン-3-カルボン酸メチル (参考化合物 15-4)



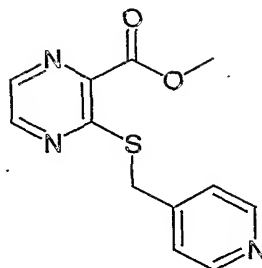
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.89 (s, 3H), 7.51 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 8.07 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H)



## 参考例 16

3-(4-ピリジルメチルチオ)ピラジン-2-カルボン酸メチル (参考化合物 16-1)



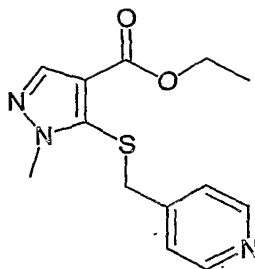
3-ヨードピラジン-2-カルボン酸メチル (0.37 g、1.4 mmol、参考化合物 15-1)、4-ピリジンメタンチオール塩酸塩 (0.24 g、1.5 mmol) と炭酸カリウム (0.41 g、3.0 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に懸濁させ、60℃で1時間攪拌した。酢酸エチル (70 mL) で希釈し、水 (100 mL)、飽和食塩水 (70 mL) でそれぞれ2回ずつ洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルでろ取し、標記参考化合物 0.25 g を薄朱色固体として得た (収率 69%)。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  4.03 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 7.35 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 8.39 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.52 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 8.53 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H)

以下、参考例 16 と同様に参考化合物 16-2～5 を得た。

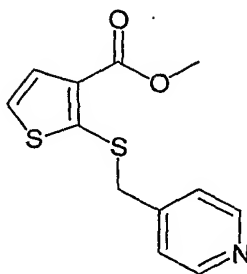
1-メチル-5-(4-ピリジルメチルチオ)ピラゾール-4-カルボン酸エチル (参考化合物 16-2)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.40 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.36 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.99 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.48 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H)

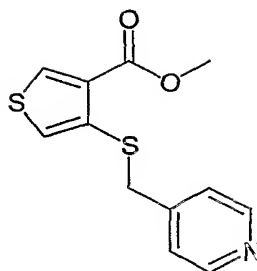
2-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-3-カルボン酸メチル (参考化合物 16-3)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.87 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 7.09 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 8.55 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H)

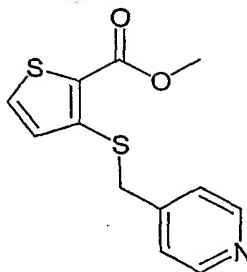
4-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-3-カルボン酸メチル (参考化合物 16-4)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.88 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 6.77 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.33–7.35 (m, 2H), 8.16 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 8.67 (br s, 2H)

3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフェン-2-カルボン酸メチル (参考化合物 16-5)

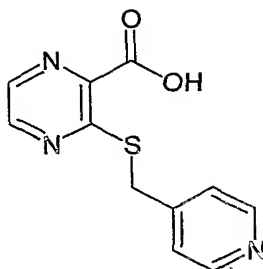


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  3.85 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 7.17 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 7.88 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 8.50 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H)

参考例 17

3-(4-ピリジルメチルチオ)ピラジンを2-カルボン酸 (参考化合物 17-1)



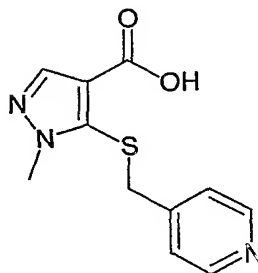
3-(4-ピリジルメチルチオ)ピラジン-2-カルボン酸メチル (0.21 g、0.80 mmol、参考化合物 16-1) をメタノール (4.0 mL) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 mL) を加えて、室温で 7 時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣に水を加え、さらに、氷冷下で 1 N-塩酸を加え、pH 5 付近とした。析出した固体をろ取し、標記参考化合物 0.17 g を赤色固体として得た (収率 85%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.38 (s, 2H), 7.43 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 8.47 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.48 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 8.70 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 13.74 (br s, 1H)

以下、参考例 17 と同様に参考化合物 17-2 ~ 4 を得た。

1-メチル-5-(4-ピリジルメチルチオ)ピラゾール-4-カルボン酸 (参考化合物 17-2)

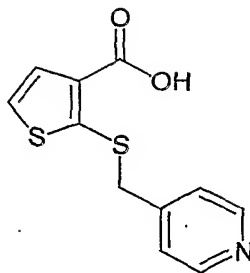


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  3.48 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 7.07 (d,  $J = 4.$

6, 1.5 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 2H)

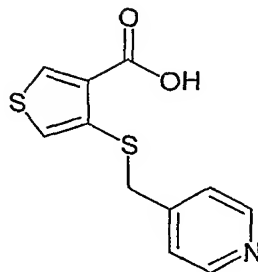
2-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-3-カルボン酸 (参考化合物 17-3)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.32 (s, 2H), 7.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 8.52 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 12.83 (s, 1H)

4-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-3-カルボン酸 (参考化合物 17-4)

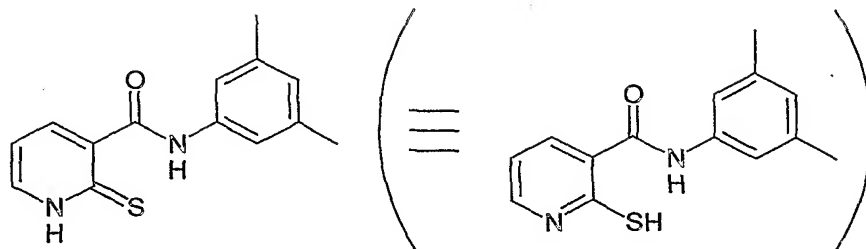


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.20 (s, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.44-7.45 (m, 2H), 8.36 (m, 1H), 8.50-8.51 (m, 2H), 12.86 (s, 1H)

## 参考例 18

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-チオピリドン-3-カルボキサミド (参考化合物 18-1)



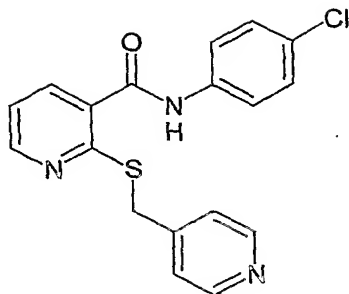
氷冷下、2-メルカプトニコチン酸 (10 g、64 mmol) の塩化メチレン (80 mL) 溶液にピリジン (30 mL、0.37 mol) と塩化チオニル (20 mL、0.23 mol) を加え1時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮し、得られた残渣にクロロホルム (80 mL) とピリジン (20 mL、0.26 mol) を加え、懸濁させた。その懸濁液に3,5-キシリジン (8.0 mL、64 mmol) を加え室温で4時間攪拌した。その反応溶液を減圧下で濃縮し、析出した固体に酢酸エチルとエタノールを加え、ろ取した。その固体を減圧下で乾燥させ標記参考化合物 1.9 g を桃色固体として得た (収率 11%)。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.27 (s, 6H), 6.77 (d,  $J$  = 0.6 Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J$  = 7.6, 6.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 8.03 (dd,  $J$  = 6.0, 1.8 Hz, 1H), 8.55 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 12.90 (s, 1H), 14.18 (s, 1H)

## 実施例 1

N-(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-1)



室温で2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸(1.0 g、4.1 mmol、参考化合物1-1)と4-クロロアニリン(0.54 g、4.3 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.6 mL、8.9 mmol)とO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラウロニウムヘキサフルオロフォスフェート(1.6 g、4.3 mmol)を加え、3時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水(150 mL)を加え、酢酸エチル(150 mL)で抽出した。酢酸エチル層を飽和重曹水(150 mL)と飽和食塩水(150 mL)で各2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、析出した固体をろ取した。これをジエチルエーテル：酢酸エチル(10：1)で洗浄した後、この固体を減圧下で乾燥させ、標的化合物1.3 gを白色固体として得た(収率91%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  4.42 (s, 2H), 7.30 (dd,  $J = 7.6, 4.7$  Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 4H), 7.72 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.98 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.5, 1.8$  Hz, 2H), 8.59 (dd,  $J = 4.7, 1.7$ , 1H), 10.60 (s, 1H)

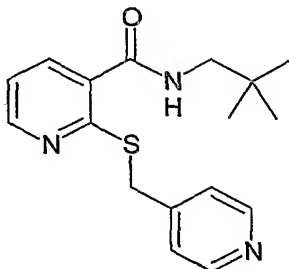
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta_c$  32.0, 119.3, 121.3, 124.0, 127.5, 128.

5, 129.8, 135.8, 137.6, 147.7, 149.3, 150.2, 155.9, 164.6

実施例1と同様に以下の化合物1-2~308を得た。

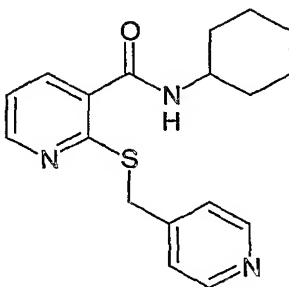
N-(2,2-ジメチルプロピル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-2)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.00 (s, 9H), 3.27 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 6.23 (br s, 1H), 7.10 (dd,  $J = 7.6, 4.4$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 4.4, 1.6$  Hz, 2H), 7.81 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.48-8.51 (m, 3H)

N-シクロヘキシル-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-3)

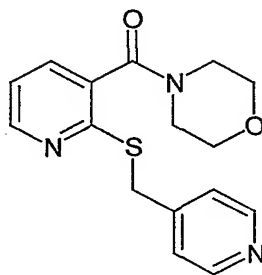


$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )



$\delta$  1.00–1.35 (m, 5H), 1.50–1.85 (m, 5H), 3.67 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 7.20 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.76 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.35 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 8.50 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H).

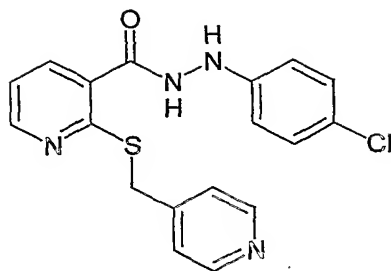
3-モルホリノカルボニル-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン (化合物 1-4)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  3.06 (br s, 2H), 3.47 (br s, 2H), 3.62 (br s, 4H), 4.47 (s, 2H), 7.25 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.65 (dd,  $J$  = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 8.53 (dd,  $J$  = 4.9, 1.9 Hz, 1H)

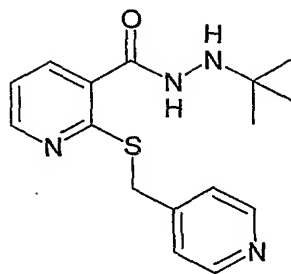
N'-(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボヒドラジド (化合物 1-5)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  4.40 (s, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.19 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.28 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 7.98 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.19 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.47 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 8.59 (dd,  $J = 4.5, 1.8$  Hz, 1H), 10.37 (s, 1H)

N'-tert-ブチル-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボヒドラジド (化合物1-6)

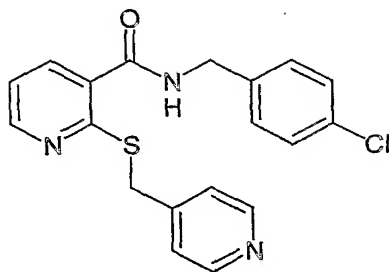


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  1.07 (s, 9H), 4.40 (s, 2H), 4.92 (br s, 1H), 7.22 (dd,  $J = 7.5, 4.8$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 4.4, 1.6$  Hz, 2H), 7.78 (dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.4, 1.6$  Hz, 2H), 8.53 (dd,  $J = 4.8, 1.8$  Hz, 1H), 9.85 (s,

1 H)

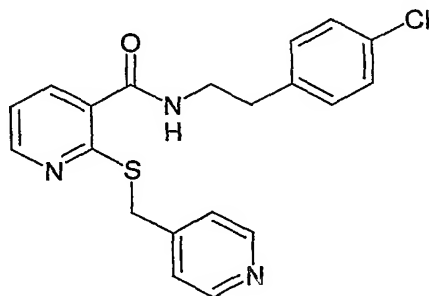
N-(4-クロロベンジル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-7)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.37 (s, 2H), 4.42 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 7.23 (dd,  $J$  = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J$  = 4.4, 1.9 Hz, 2H), 7.37-7.42 (m, 4H), 7.88 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.5, 1.7 Hz, 2H), 8.55 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 1H), 9.10 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H)

N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-8)

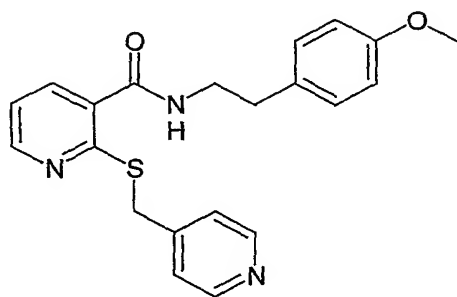


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.82 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 3.43 (td,  $J$  = 7.0, 5.8 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 7.20 (dd,  $J$

= 7.6, 4.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 8.52 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.59 (t, J = 5.8 Hz, 1H)

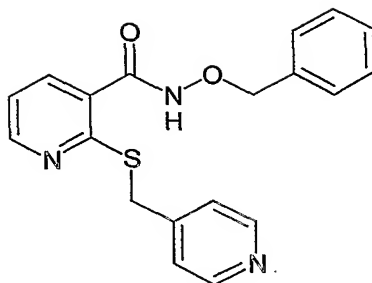
N-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-9)



<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.75 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.39 (td, J = 7.2, 5.5 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 6.84 (dd, J = 6.5, 2.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 8.52 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.59 (t, J = 5.5 Hz, 1H)

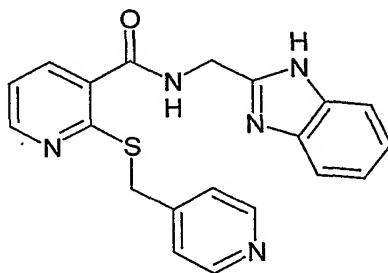
O-ペンジル-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボヒドロキサマート (化合物1-10)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  4.40 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.21 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.30–7.50 (m, 7H), 7.70 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 8.46 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 8.55 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 11.73 (s, 1H)

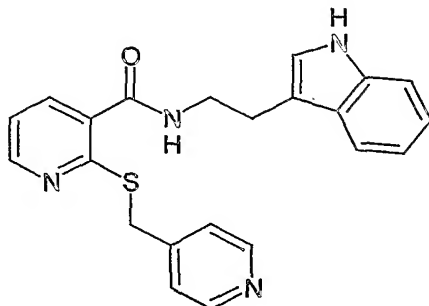
N-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-11)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  4.36 (s, 2H), 4.66 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 7.12–7.16 (m, 2H), 7.27 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 7.49–7.54 (m, 2H), 8.06 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 8.57 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 9.24 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 12.40 (br s, 1H)

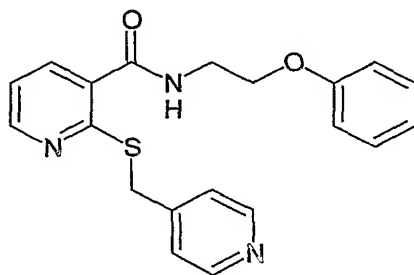
N-〔2-(インドール-3-イル)エチル〕-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-12)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.89-2.98 (m, 2H), 3.46-3.55 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.97 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H), 8.52 (dd,  $J = 4.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.66 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 10.83 (br s, 1H)

N-(2-フェノキシエチル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-13)

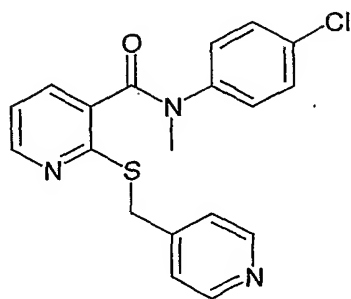


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  3.59 (td,  $J = 5.8, 5.5$  Hz, 2H), 4.09 (t,

J = 5.8 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 6.90–7.00 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 7.6, 4.6 Hz, 1H), 7.25–7.32 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 8.53 (m, 1H), 8.78 (dd, J = 4.6, 1.8 Hz, 1H)

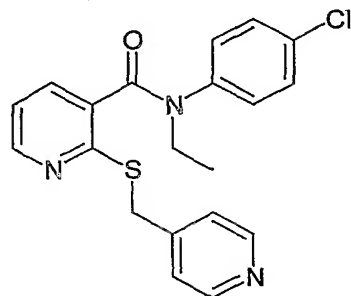
N-(4-クロロフェニル)-N-メチル-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-14)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  3.30 (br s, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.03 (br s, 1H), 7.08–7.25 (m, 4H), 7.32 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.50 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.47 (d, J = 4.5 Hz, 2H)

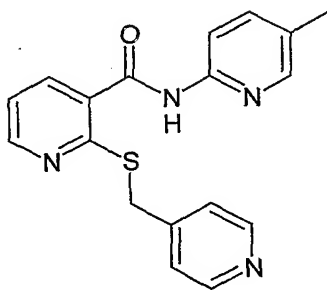
N-(4-クロロフェニル)-N-エチル-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-15)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.15–1.28 (m, 3H), 3.80–4.00 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.82 (m, 1H), 6.88–7.20 (m, 5H), 7.28 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 8.29 (br s, 1H), 8.51 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H)

N-(5-メチルピリジン-2-イル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-16)

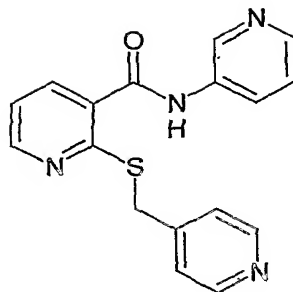


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  2.28 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.25 (dd,  $J = 7.5, 4.9$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H), 7.66 (dd,  $J = 8.8, 2.2$  Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J = 7.5, 1.7$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H), 8.57 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 10.94 (s, 1H)

N-(3-ピリジル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-17)

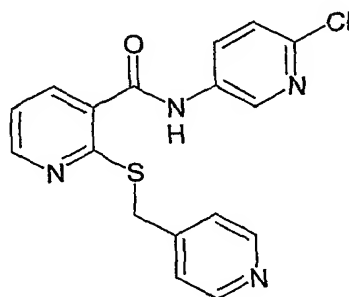




$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.32 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 2H), 8.03 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.13 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 8.33 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 2H), 8.60 (m, 1H), 8.64 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.84 (d,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.69 (s, 1H)

N-(2-クロロピリジン-5-イル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-18)

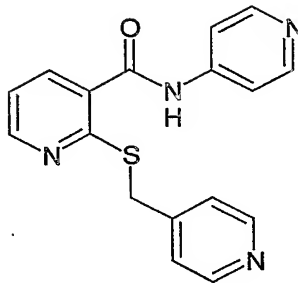


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.42 (s, 2H), 7.32 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.17 (dd,  $J$  = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 8.61 (dd,  $J$  =

4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.70 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 10.83 (s, 1H)

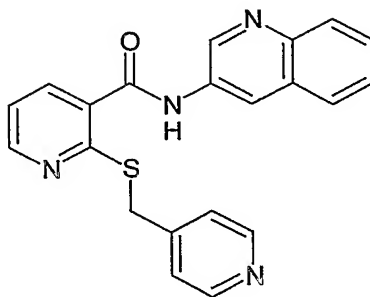
N-(4-ピリジル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-19)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.32 (dd,  $J = 7.6, 4.8$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.5, 1.7$  Hz, 2H), 7.67 (dd,  $J = 4.6, 1.6$  Hz, 2H), 8.02 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.5, 1.7$  Hz, 2H), 8.48 (dd,  $J = 4.6, 1.6$  Hz, 2H), 8.61 (dd,  $J = 4.8, 1.8$  Hz, 1H), 10.84 (s, 1H)

2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(3-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-20)

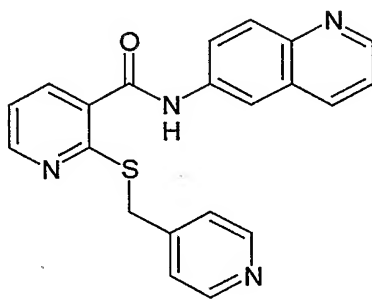


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.44 (s, 2H), 7.34 (dd,  $J = 7.6, 4.8$  Hz,

1 H), 7.42 (dd,  $J = 4.5, 1.6$  Hz, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.11 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.5, 1.6$  Hz, 2H), 8.64 (dd,  $J = 4.8, 1.8$  Hz, 1H), 8.83 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 9.02 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 10.96 (s, 1H).

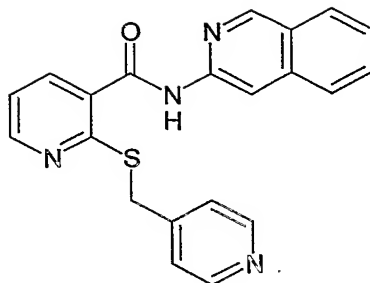
2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(6-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-21)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.33 (dd,  $J = 7.6, 4.7$  Hz, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.51 (dd,  $J = 8.3, 4.4$  Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J = 9.0, 2.2$  Hz, 1H), 8.00-8.10 (m, 2H), 8.35 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.45-8.50 (m, 2H), 8.53 (m, 1H), 8.62 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 8.82 (dd,  $J = 4.2, 1.7$  Hz, 1H), 10.82 (s, 1H)

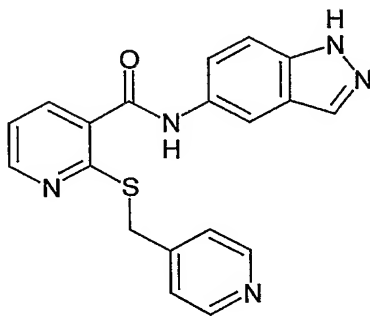
N-(3-イソキノリル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-22)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.28 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 7.58 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.75 (dt,  $J = 7.3, 0.9$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.05 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 8.59 (dd,  $J = 4.6, 1.8$  Hz, 2H), 9.19 (s, 1H), 11.20 (s, 1H)

N-(インダゾール-5-イル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-23)

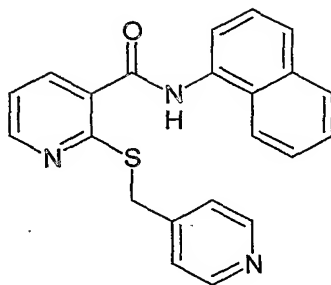


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  4.42 (s, 2H), 7.30 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.99 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.46 (dd,  $J =$

4.6, 1.5 Hz, 2H), 8.59 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 10.48 (br, 1H), 13.04 (br s, 1H)

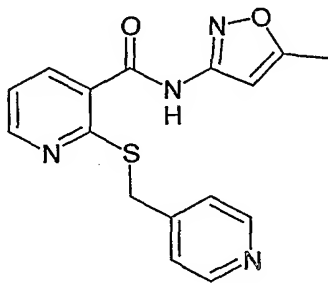
N-(1-ナフチル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-24)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.45 (s, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.43 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.05-8.20 (m, 2H), 8.45-8.50 (m, 2H), 8.62 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 10.57 (s, 1H)

N-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-25)

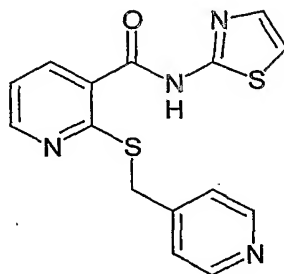


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, CDCl $_3$ )

$\delta$  2.43 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.16 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J =$

4. 6, 1. 5 Hz, 2H), 7. 95 (dd,  $J = 7. 6, 1. 7$  Hz, 1H), 8. 46 (dd,  $J = 4. 6, 1. 5$  Hz, 2H), 8. 57 (dd,  $J = 4. 9, 1. 7$  Hz, 1H), 9. 25 (br s, 1H)

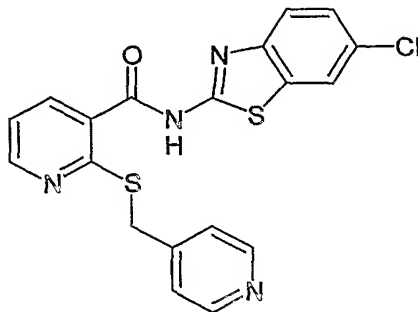
2- (4-ピリジルメチルチオ) -N- (2-チアゾリル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-26)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4. 42 (s, 2H), 7. 26-8. 02 (m, 2H), 7. 43 (d,  $J = 5. 8$  Hz, 2H), 7. 56 (d,  $J = 3. 4$  Hz, 1H), 8. 15 (d,  $J = 7. 3$  Hz, 1H), 8. 47 (d,  $J = 5. 8$  Hz, 2H), 8. 61 (dd,  $J = 4. 7, 1. 4$  Hz, 1H), 12. 78 (s, 1H)

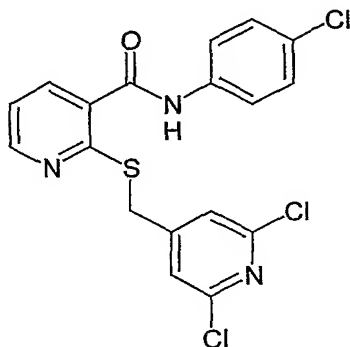
N- (6-クロロベンゾチアゾール-2-イル) -2- (4-ピリジルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-27)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.44 (s, 2H), 7.33 (dd,  $J = 7.6, 4.8$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz, 2H), 7.48 (dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.23 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz, 2H), 8.64 (dd,  $J = 4.8, 1.5$  Hz, 1H)

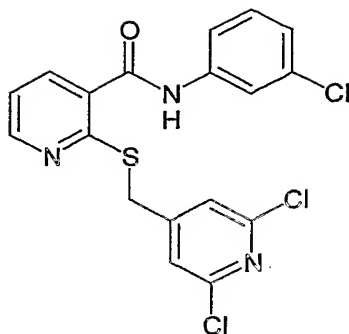
N-(4-クロロフェニル)-2-(2,6-ジクロロピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-28)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.33 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.73 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 8.02 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.61 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 10.60 (s, 1H)

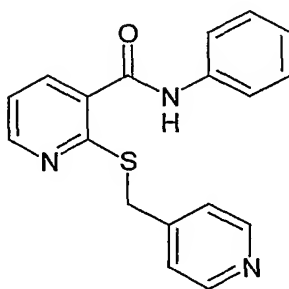
N-(3-クロロフェニル)-2-(2,6-ジクロロピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-29)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.19 (ddd,  $J = 8.0, 2.0, 0.9$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.58–7.63 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 8.03 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.61 (dd,  $J = 4.9$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 10.70 (s, 1H)

N-フェニル-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド  
(化合物 1-30)



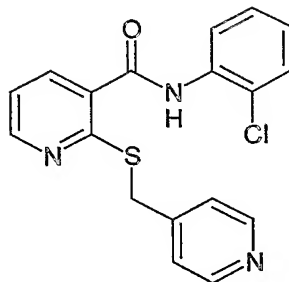
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  4.45 (s, 2H), 7.13 (dd,  $J = 7.6, 4.6$  Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.33 (dd,  $J = 4.6, 1.2$  Hz, 2H), 7.37 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.90 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 8.47 (dd,  $J = 4.6, 1.2$  Hz



, 2H), 8.53 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 1H)

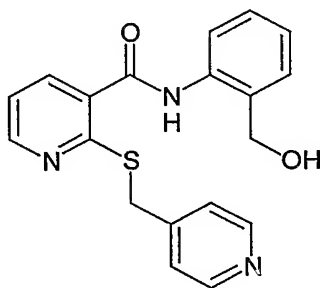
N-(2-クロロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-31)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  4.46 (s, 2H), 7.11 (td,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J = 7.6, 4.8$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 5.9, 1.5$  Hz, 2H), 7.41 (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.48-8.60 (m, 4H)

N-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-32)

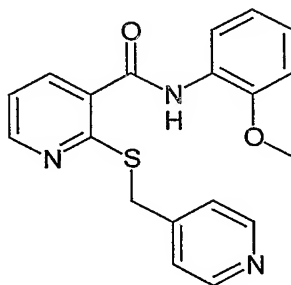


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  4.42 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.73 (m, 1H), 7.05-7.16 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.36 (dd,  $J =$

4. 6, 1. 5 Hz, 2H), 7. 37 (m, 1H), 7. 88 (dd, J = 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 27 (m, 1H), 8. 43 (dd, J = 4. 6, 1. 5 Hz, 2H), 8. 52 (dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 9. 49 (s, 1H)

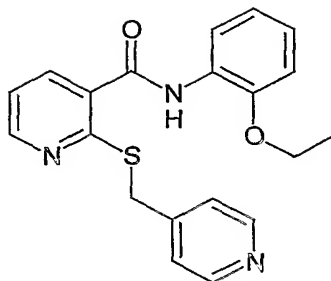
N-(2-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-33)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3. 87 (s, 3H), 4. 45 (s, 2H), 6. 92 (dd, J = 7. 9, 1. 2 Hz, 1H), 7. 02 (td, J = 7. 6, 0. 9 Hz, 1H), 7. 10 (dd, J = 7. 9, 1. 2 Hz, 1H), 7. 14 (dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 40 (d, J = 5. 8 Hz, 2H), 7. 42 (d, J = 6. 1 Hz, 1H), 7. 88 (dd, J = 7. 6, 1. 5 Hz, 1H), 8. 41-8. 55 (m, 4H)

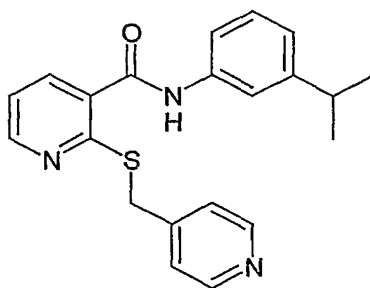
N-(2-エトキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-34)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.39 (t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 3H), 4.11 (q,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 2H), 4.46 (s, 2H), 6.90 (dd,  $J = 7.9, 1.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.00 (td,  $J = 7.6, 1.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.07 (dd,  $J = 7.9, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.15 (dd,  $J = 7.6, 4.9 \text{ Hz}$ , 1H), 7.38 (dd,  $J = 4.6, 1.8 \text{ Hz}$ , 2H), 7.91 (dd,  $J = 7.6, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H), 8.51 (m, 2H), 8.53 (dd,  $J = 4.6, 1.8 \text{ Hz}$ , 2H), 8.56 (m, 1H)

N-(3-イソプロピルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-35)

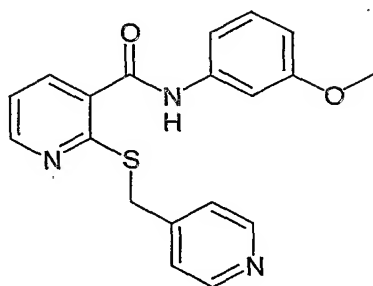


$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  1.20 (d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 6H), 2.85 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 7.00 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.40 (dd,  $J = 4.4, 1.5 \text{ Hz}$ , 2H), 7.51 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1H), 7.60 (s, 1H), 7.

9.6 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 8.58 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 1H), 10.41 (s, 1H)

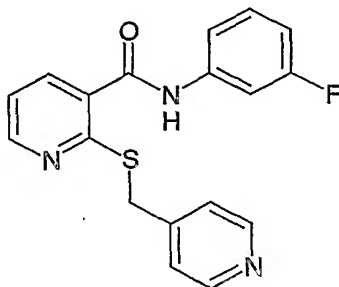
N-(3-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-36)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.83 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 6.74 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.14 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.37 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.88-8.03 (m, 2H), 8.50 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 8.53 (dd,  $J = 4.6, 1.8$  Hz, 1H)

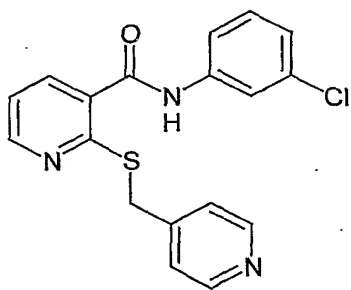
N-(3-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-37)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  4.42 (s, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.30 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.35–7.50 (m, 4H), 7.65 (m, 1H), 7.98 (dd,  $J$  = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 8.43–8.50 (m, 2H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.68 (s, 1H)

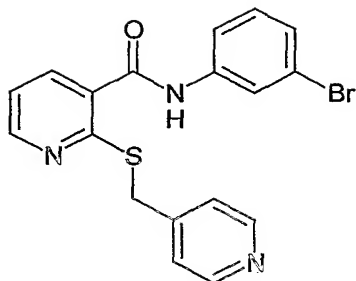
N-(3-クロロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-38)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.42 (s, 2H), 7.19 (dd,  $J$  = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J$  = 7.3, 4.8 Hz, 1H), 7.37–7.43 (m, 3H), 7.58 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J$  = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.5, 1.5 Hz, 2H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 10.65 (s, 1H)

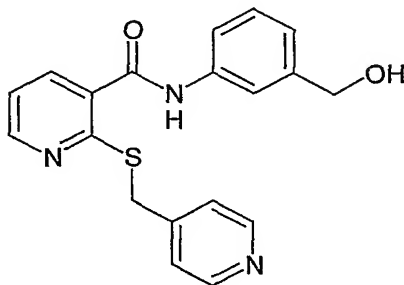
N-(3-ブロモフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-39)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  4.42 (s, 2H), 7.28–7.35 (m, 2H), 7.40 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.99 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 8.56–8.64 (m, 2H), 10.64 (s, 1H)

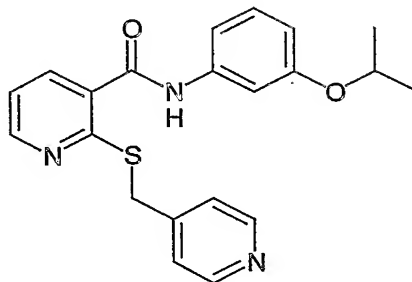
N-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-40)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.49 (br s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 7.15 (dd,  $J = 7.6, 4.5$  Hz, 1H), 7.18 (dd,  $J = 7.6, 0.6$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 4.5, 1.7$  Hz, 2H), 7.37 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.89–7.97 (m, 2H), 8.49 (dd,  $J = 4.5, 1.7$  Hz, 2H), 8.55 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H)

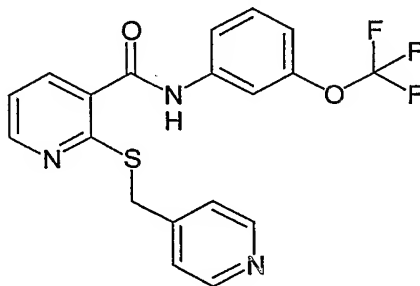
N-(3-イソプロポキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-41)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.34 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H), 4.46 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 6.71 (dd,  $J = 7.9, 2.1$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 7.6, 4.8$  Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.37 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 7.70-7.94 (m, 2H), 8.50 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 8.53 (dd,  $J = 4.8, 1.5$  Hz, 1H)

2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(3-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-42)

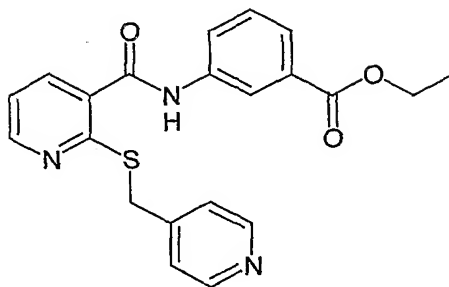


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.12 (dt,  $J = 8.3, 1.2$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.41 (

dd,  $J = 4.4, 1.6$  Hz, 2H), 7.49 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.01 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.4, 1.6$  Hz, 2H), 8.67 (dd,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 10.75 (s, 1H)

N-(3-エトキシカルボニルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-43)

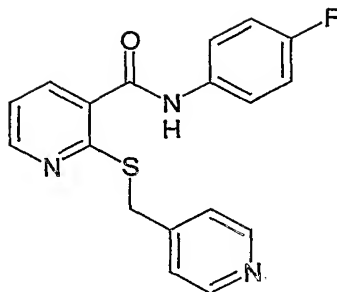


$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.39 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 4.38 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.15 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 7.46 (dd,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.85 (dt,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.04 (dt,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 8.09 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.47 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 8.55 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H)

N-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-44)

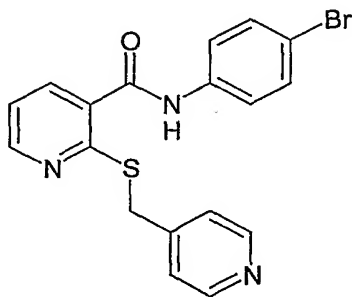




$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  4.42 (s, 2H), 7.20 (td,  $J = 8.9, 1.7$  Hz, 2H), 7.30 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 7.68–7.76 (m, 2H), 7.97 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 8.59 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 10.53 (s, 1H)

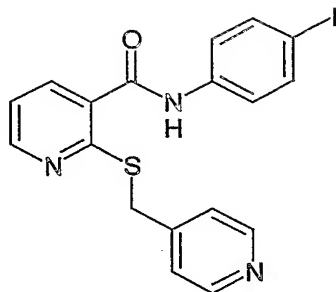
N-(4-ブロモフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-45)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  4.42 (s, 2H), 7.30 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.98 (dd,  $J = 7.5, 1.7$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz, 2H), 8.60 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 10.60 (s, 1H)

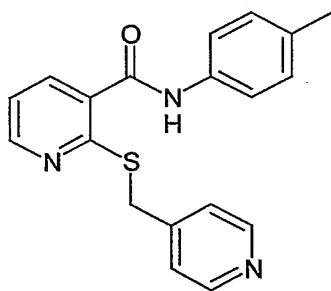
N-(4-ヨードフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-46)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.42 (s, 2H), 7.29 (dd,  $J$  = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 7.53 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.69 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.97 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 8.59 (dd,  $J$  = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 10.57 (s, 1H)

N-(4-メチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-47)

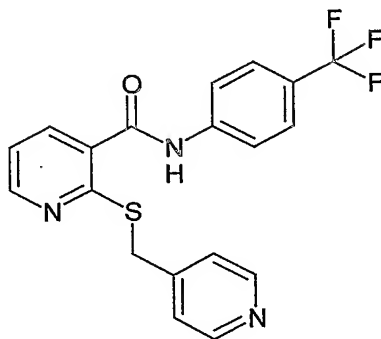


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.27 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.15 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.57 (d,  $J$

= 8.2 Hz, 2H), 7.94 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 8.58 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 10.38 (s, 1H)

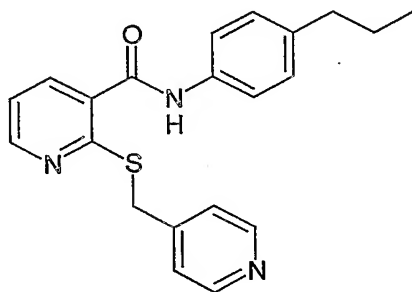
2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-48)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.32 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.02 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 8.61 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 10.83 (s, 1H)

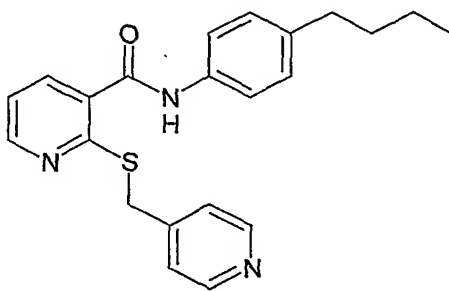
N-(4-n-プロピルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-49)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  0.88 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3H), 1.53–1.62 (m, 2H), 2.52 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 2H), 4.41 (s, 2H), 7.16 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H), 7.28 (dd,  $J = 7.6, 4.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.5, 1.4 \text{ Hz}$ , 2H), 7.59 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H), 7.94 (dd,  $J = 7.6, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.5, 1.4 \text{ Hz}$ , 2H), 8.58 (dd,  $J = 4.8, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H), 10.39 (s, 1H)

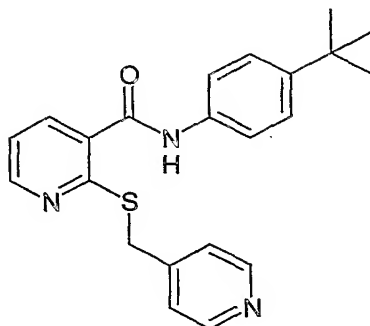
N-(4-n-ブチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-50)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  0.92 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3H), 1.30–1.39 (m, 2H), 1.50–1.62 (m, 2H), 2.60 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 2H), 4.44 (s, 2H), 7.12 (dd,  $J = 7.6, 4.9 \text{ Hz}$ , 1H), 7.17 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 2H), 7.35 (dd,  $J = 4.6, 1.8 \text{ Hz}$ , 2H), 7.51 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 2H), 7.88 (d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H), 8.00 (s, 1H), 8.49 (dd,  $J = 4.6, 1.8 \text{ Hz}$ , 2H), 8.51 (dd,  $J = 4.9, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H)

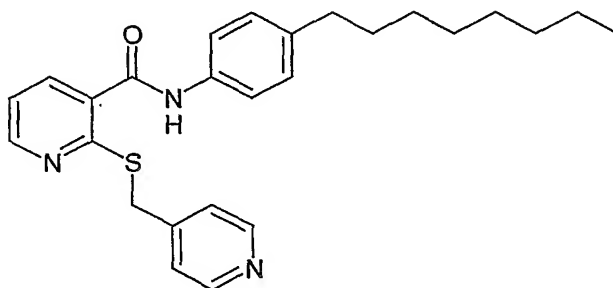
N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-51)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.27 (s, 9H), 4.41 (s, 2H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 7.60 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.94 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.40 (s, 1H)

N-(4-n-オクチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-52)

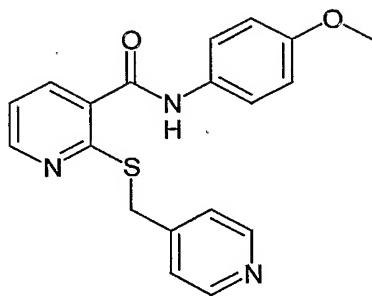


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, CDCl $_3$ )

$\delta$  0.88 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.20-1.35 (m, 10H), 1.50-1.65 (m, 2H), 2.58 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.13 (dd,  $J$  = 7.6, 4.

9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.85–7.92 (m, 2H), 8.48 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 8.53 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H)

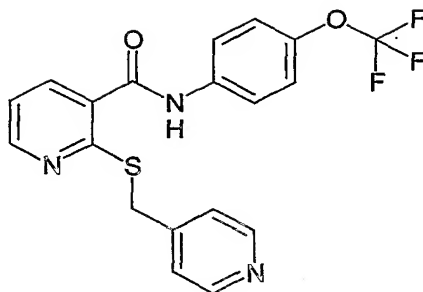
N-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-53)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  3.73 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.95 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.57 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 10.34 (s, 1H)

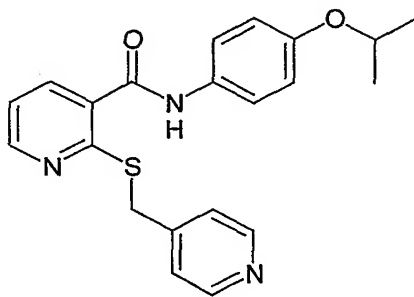
2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-54)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  4.42 (s, 2H), 7.30 (dd,  $J = 7.6, 4.8$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.40 (dd,  $J = 4.5, 1.2$  Hz, 2H), 7.80 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.98 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.5, 1.2$  Hz, 2H), 8.60 (dd,  $J = 4.8, 1.8$  Hz, 1H), 10.67 (s, 1H)

N-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-55)

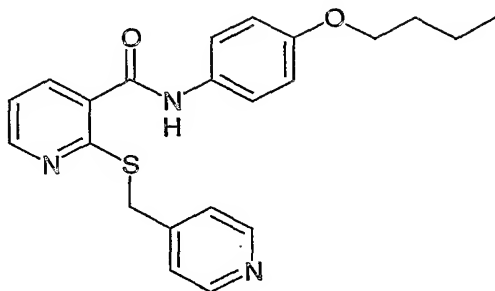


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.33 (d,  $J = 5.8$  Hz, 6H), 4.45 (s, 2H), 4.52 (m, 1H), 6.89 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.13 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 8.50 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 8.52 (dd,  $J = 4.$

9, 1.5 Hz, 1H)

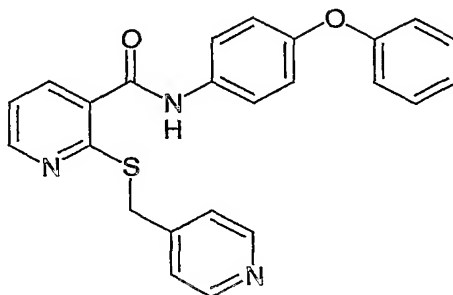
N-(4-n-ブトキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-56)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  0.98 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.45-1.54 (m, 2H), 1.73-1.80 (m, 2H), 3.96 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.89 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.13 (dd,  $J = 7.3, 4.6$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 8.48 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 8.52 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 1H)

N-(4-フェノキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-57)

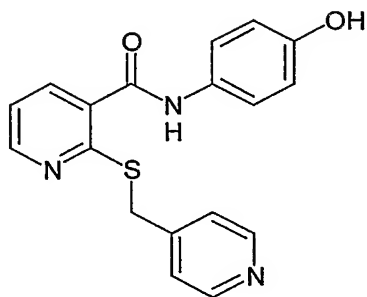


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )



$\delta$  4.42 (s, 2H), 6.95–7.00 (m, 2H), 7.00–7.10 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.29 (dd,  $J$  = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.35–7.45 (m, 4H), 7.71 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.98 (m, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 8.59 (m, 1H), 10.51 (s, 1H)

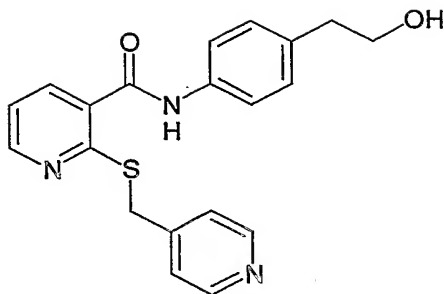
N-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-58)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.40 (s, 2H), 6.73 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (dd,  $J$  = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 7.47 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.91 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.42–8.50 (m, 2H), 8.56 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 10.22 (s, 1H)

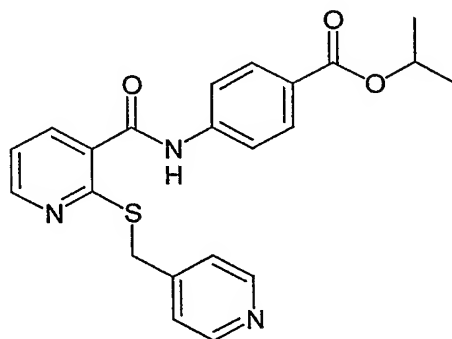
N-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-59)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.86 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.85 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.13 (dd,  $J = 7.5, 4.6$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.89 (dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 8.01 (br s, 1H), 8.46 (br s, 2H), 8.53 (dd,  $J = 4.6, 1.8$  Hz, 1H)

N-(4-イソプロポキシカルボニルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-60)

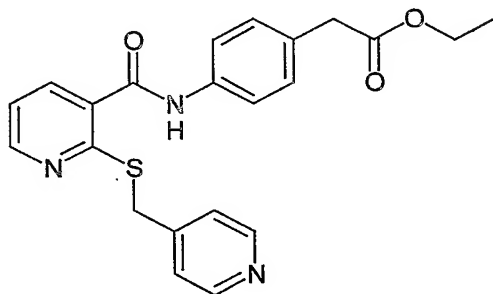


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.37 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H), 4.46 (s, 2H), 5.25 (m, 1H), 7.16 (dd,  $J = 7.6, 4.6$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 4.6, 1.4$  Hz, 2H), 7.69 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.83 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz,

1 H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 2H), 8.56 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H)

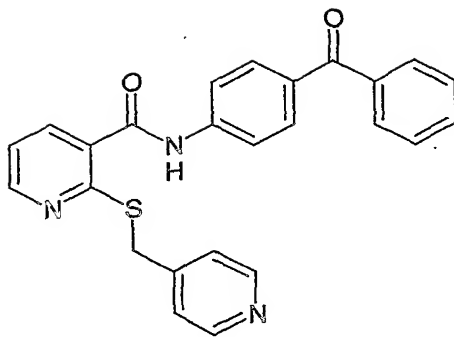
N-(4-エトキシカルボニルメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-61)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.62 (s, 2H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.95 (dd; J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 2H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.47 (s, 1H)

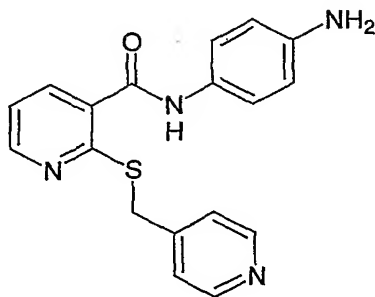
N-(4-ベンゾイルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-62)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  4.44 (s, 2H), 7.32 (dd,  $J = 7.6, 4.8$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 7.4, 1.5$  Hz, 2H), 7.55–7.60 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.73 (dd,  $J = 8.2, 1.2$  Hz, 2H), 7.79 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.89 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.02 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.2, 1.5$  Hz, 2H), 8.62 (dd,  $J = 4.8, 1.8$  Hz, 1H), 10.86 (s, 1H)

N-(4-アミノフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-63)

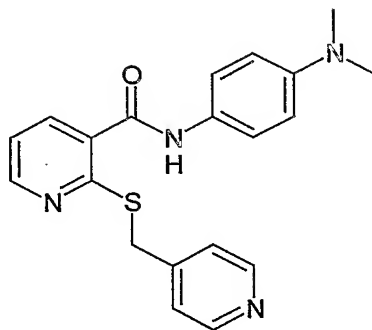


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.65 (br s, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.69 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.13 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 4.6, 1.8$  Hz, 2H), 7.38 (d

, J = 8.6 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 4.6, 1.8 Hz, 2H), 8.52 (m, 1H)

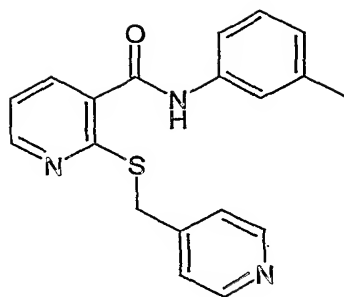
N-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-64)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.86 (s, 6H), 4.40 (s, 2H), 6.71 (dd, J = 7.0, 2.1 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 7.0, 2.1 Hz, 2H), 7.92 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 8.56 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.17 (s, 1H)

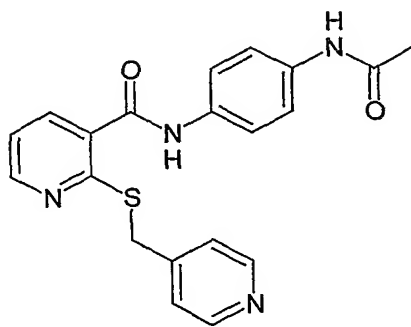
N-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-65)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.30 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.93 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J$  = 8.1, 7.6 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.6 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 7.46 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.94 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.6, 1.7 Hz, 1H), 10.40 (s, 1H)

N-(4-アセチルアミノフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-66)

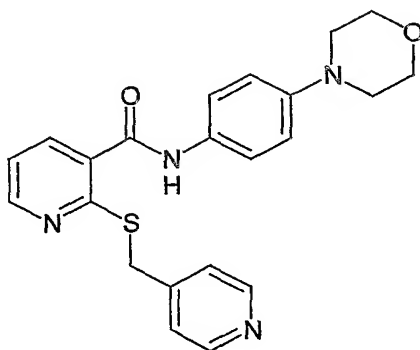


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.03 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.6 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.60 (d,  $J$  = 9.

0 Hz, 2H), 7.95 (m, 1H), 8.43–8.50 (m, 2H),  
8.58 (dd,  $J = 4.6, 1.4$  Hz, 1H), 9.93 (s, 1H)  
, 10.41 (s, 1H)

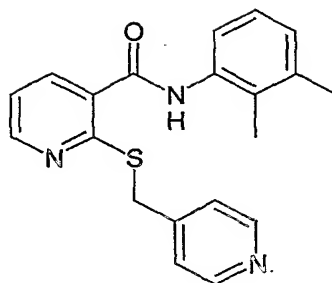
N-(4-モルホリノフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-  
3-カルボキサミド (化合物 1-67)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  3.06 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 3.74 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 4.41 (s, 2H), 6.93 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.27 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.7, 1.5$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.93 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.7, 1.5$  Hz, 2H), 8.57 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 10.27 (br, 1H)

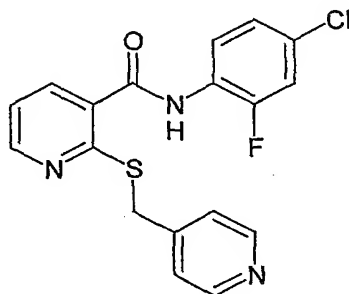
N-(2,3-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-  
3-カルボキサミド (化合物 1-68)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.13 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.05–7.20 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.41 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 8.01 (m, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 8.59 (m, 1H), 10.03 (s, 1H)

N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-69)



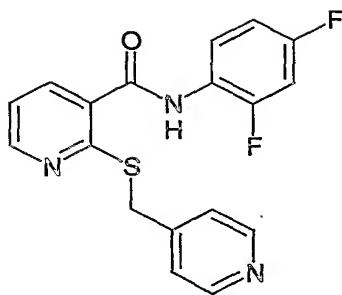
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  4.46 (s, 2H), 7.15–7.20 (m, 3H), 7.34 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.93 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.49 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 8.56 (dd,  $J$  = 4.6, 1.8 Hz, 1H)

N-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジ



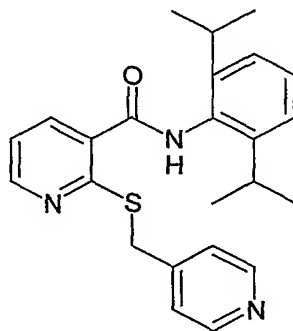
ン-3-カルボキサミド (化合物1-70)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.41 (s, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.30 (dd,  $J$  = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.41 (dd,  $J$  = 4.5, 1.4 Hz, 2H), 7.68 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.5, 1.4 Hz, 2H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.33 (s, 1H)

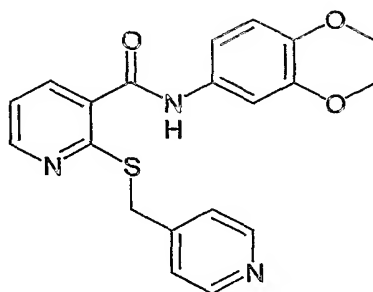
N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-71)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.14 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 12H), 3.18 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.19 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 7.95 (m, 1H), 8.47 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 8.60 (m, 1H), 9.86 (s, 1H)

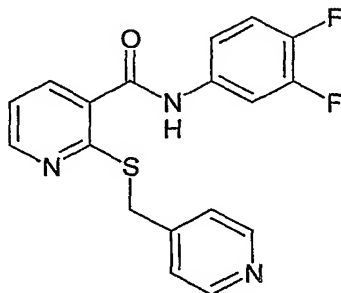
N-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-72)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  3.73 (s, 6H), 4.41 (s, 2H), 6.93 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.3, 4.8 Hz, 1H), 7.38-7.41 (m, 3H), 7.95 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.43-8.47 (m, 2H), 8.57 (dd,  $J$  = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 10.31 (s, 1H)

N-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-73)

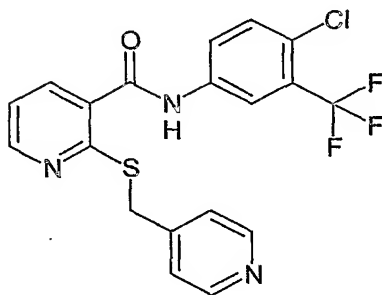


$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.42 (s, 2H), 7.31 (dd,  $J$  = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.85 (m, 1H), 7.99 (dd,  $J$  = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (d,  $J$  = 4.4

, 1.7 Hz, 2H), 8.60 (dd,  $J = 4.6, 1.7$  Hz, 1H), 10.70 (s, 1H)

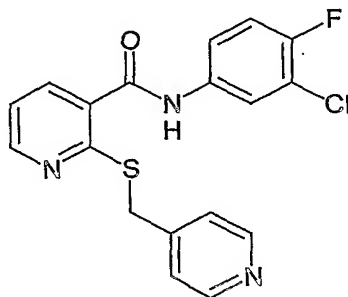
N-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-74)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.32 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 7.73 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.28 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.45 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 8.62 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 10.89 (s, 1H)

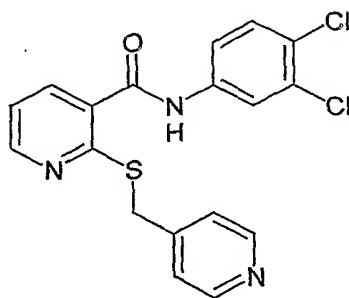
N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-75)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.42 (s, 2H), 7.31 (dd,  $J$  = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 7.44 (t,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.96–8.04 (m, 2H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 8.61 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.68 (s, 1H)

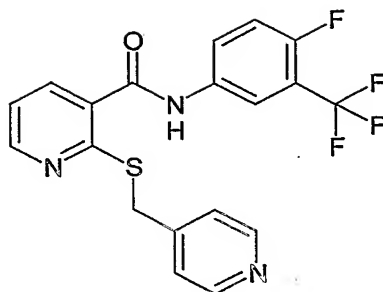
N-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-76)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.42 (s, 2H), 7.31 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 7.62 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 2H), 8.00 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.07 (t,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 8.61 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.70 (s, 1H)

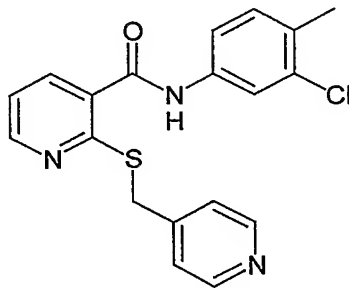
N-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-77)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.42 (s, 2H), 7.32 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.03 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 8.62 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.81 (s, 1H)

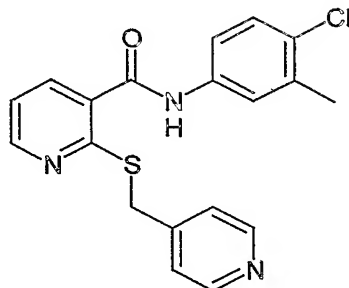
N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-78)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, CDCl $_3$ )

$\delta$  2.35 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 7.14 (dd,  $J$  = 7.6, 4.6 Hz, 1H), 7.20 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J$  = 4.5, 1.5 Hz, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.89 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.48 (dd,  $J$  = 4.5, 1.5 Hz, 2H), 8.54 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H)

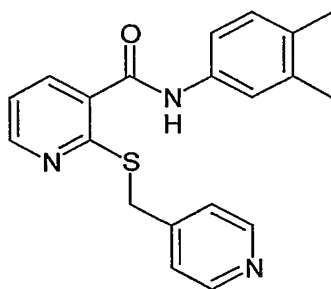
N-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-79)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.39 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 7.15 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.35 (dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.50 (dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz, 2H), 8.55 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H)

N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-80)

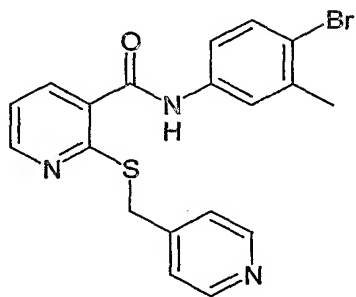


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.24 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 7.09-7.16 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.35 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.83 (s, 1H)

), 7.88 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 8.49 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 8.52 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H)

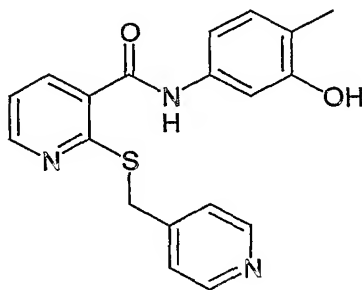
N-(4-ブromo-3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-81)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.41 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 7.15 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.35 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.88-7.94 (m, 2H), 8.50 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 8.55 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H)

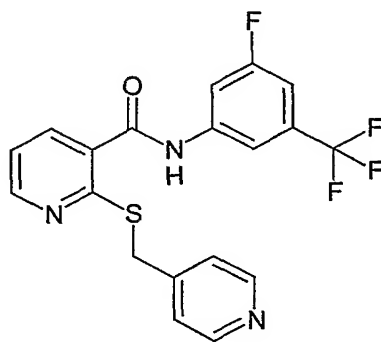
N-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-82)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  2.07 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 6.94 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J$  = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 7.91 (dd,  $J$  = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 8.45 (dd;  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 8.57 (dd,  $J$  = 4.9, 1.9 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 10.27 (s, 1H)

N-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-83)

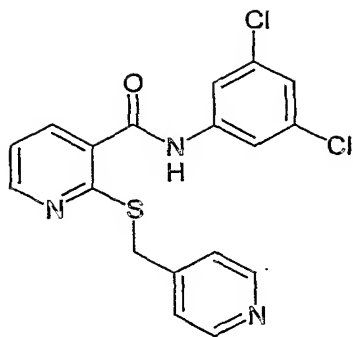


$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  4.48 (s, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.33 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.45 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 8.57 (dd,  $J$  = 5.9, 1.8 Hz, 1H)

N-(3,5-ジクロロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-84)

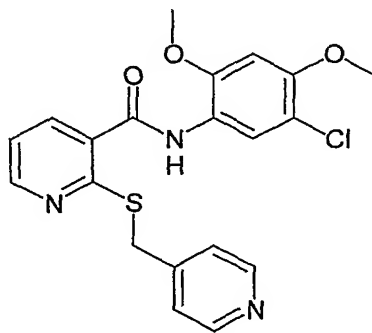




$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  4.47 (s, 2H), 7.14–7.18 (m, 2H), 7.33 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 1.5$  Hz, 2H), 7.89 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.47 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 8.55 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H)

N-(5-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-85)

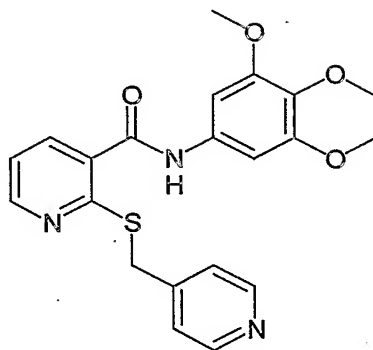


$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  3.86 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.26 (dd,  $J = 7.1, 4.4$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 4.5, 1.7$  Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.5, 1.7$  Hz, 2H), 8.57 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 9.

7.3 (s, 1H)

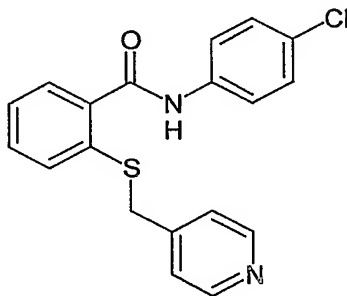
2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)  
ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-86)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  3.63 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 4.41 (s, 2H), 7.12 (s, 2H), 7.29 (dd,  $J$  = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.39–7.41 (m, 2H), 7.95 (dd,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 8.44–8.47 (m, 2H), 8.59 (dd,  $J$  = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 10.39 (s, 1H)

N-(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物 1-87)

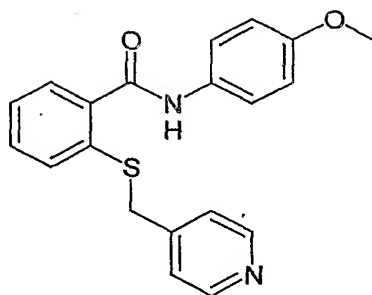


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.26 (s, 2H), 7.29 (td,  $J$  = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J$  = 4.5, 1.6 Hz, 2H), 7.40–

7.55 (m, 3H), 7.47 (dd,  $J = 8.0, 0.9$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 8.45 (dd,  $J = 4.5, 1.6$  Hz, 2H), 10.51 (s, 1H)

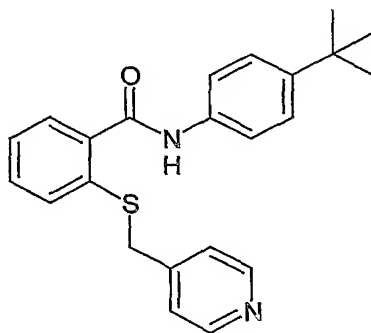
N-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-88)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  3.74 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 6.92 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.30-7.50 (m, 5H), 7.63 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 8.40-8.50 (m, 2H), 10.22 (s, 1H)

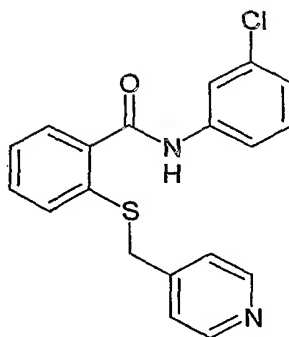
N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-89)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.27 (s, 9H), 4.25 (s, 2H), 7.26–7.52 (m, 8H), 7.63 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 2H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 10.28 (s, 1H)

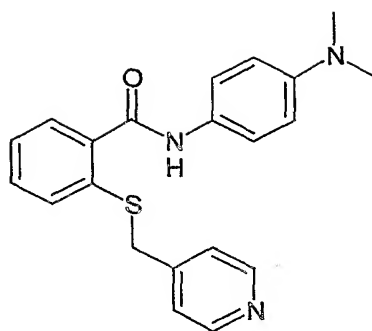
N-(3-クロロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-90)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.26 (s, 2H), 7.16 (ddd,  $J$  = 8.2, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.30 (td,  $J$  = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 2H), 7.38 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (td,  $J$  = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J$  = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J$  = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 10.54 (s, 1H)

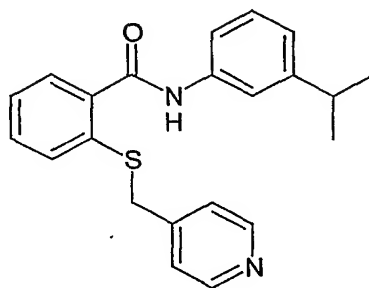
N-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-91)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  2.86 (s, 6H), 4.24 (s, 2H), 6.71 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.27 (td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.43 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J = 7.5, 1.9$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.46 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 10.03 (s, 1H)

N-(3-イソプロピルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-92)

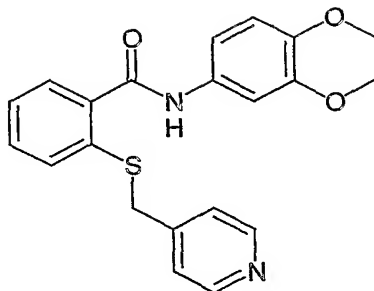


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  1.20 (d,  $J = 7.1$  Hz, 6H), 2.85 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 6.98 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.21-7.33 (m, 2H), 7.36 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 7.37-7.48 (m, 2H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H),

10.28 (s, 1H)

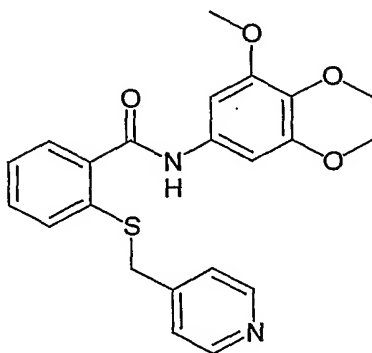
N-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-93)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  3.73 (s, 6H), 4.25 (s, 2H), 6.92 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.30-7.55 (m, 6H), 8.46 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 10.21 (s, 1H)

2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンザミド (化合物1-94)

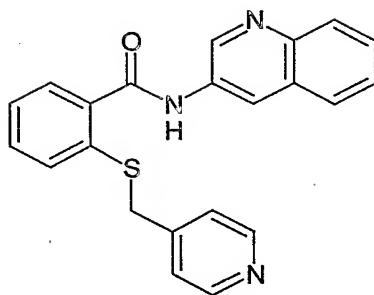


$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  3.63 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 4.26 (s, 2H), 7.16 (s, 2H), 7.29 (dd,  $J$  = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.35-7.55

(m, 3H), 8.46 (d,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H), 10.26 (s, 1H)

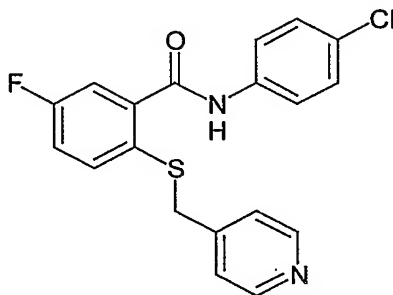
2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(3-キノリル)ベンザミド (化合物1-95)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.29 (s, 2H), 7.30-7.70 (m, 8H), 7.98 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.46 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 8.86 (s, 1H), 9.02 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 10.86 (s, 1H)

N-(4-クロロフェニル)-5-フルオロ-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-96)

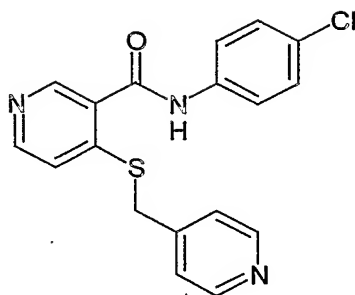


$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.22 (s, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.29 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H), 7.42 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.74 (d,  $J = 8.8$

H z, 2 H), 8.44 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 2 H), 10.50 (s, 1 H)

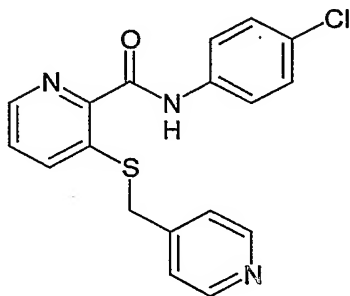
N-(4-クロロフェニル)-4-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-97)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.39 (s, 2 H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.46 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 2 H), 7.51 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 8.50 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.51 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 2 H), 8.67 (s, 1 H), 10.70 (s, 1 H)

N-(4-クロロフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-2-カルボキサミド (化合物 1-98)



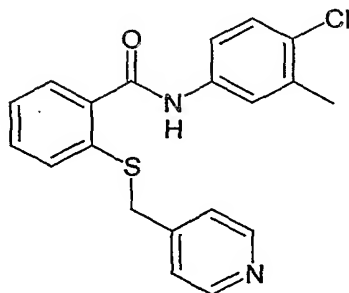
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.31 (s, 2 H), 7.41 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 2 H), 7.46 (dd, J = 4.4, 1.5 Hz, 2 H), 7.56 (



dd,  $J = 8.2, 4.5$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.98 (dd,  $J = 8.2, 1.3$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.5, 1.3$  Hz, 1H), 8.51 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 10.75 (s, 1H)

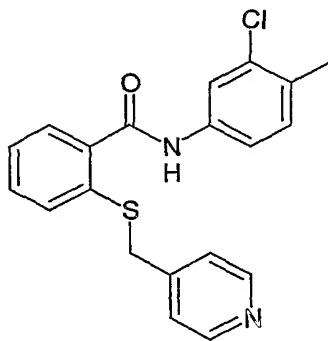
N-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-99)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.32 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 7.27-7.58 (m, 8H), 7.76 (s, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H), 10.40 (s, 1H)

N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-100)

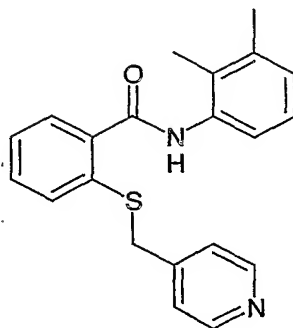


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.30 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.28-7.53 (m,

8 H), 7.91 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 5.7, 1.7$  Hz, 2H), 10.40 (s, 1H)

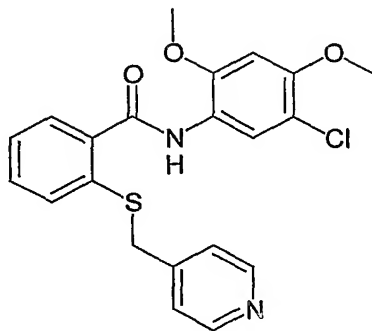
N-(2,3-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-101)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.16 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 7.06-7.47 (m, 8H), 7.57 (m, 1H), 8.47 (dd,  $J = 4.5, 1.6$  Hz, 2H), 9.86 (s, 1H)

N-(5-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-102)

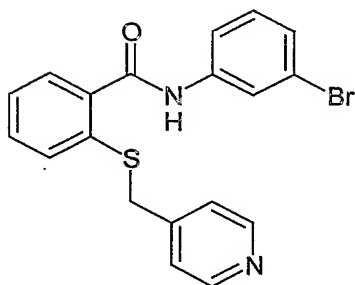


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.36 (

dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 7.37–7.43 (m, 2H), 7.56 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 9.48 (s, 1H)

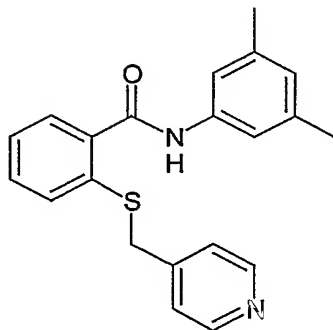
N-(3-ブロモフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-103)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.26 (s, 2H), 7.28–7.48 (m, 7H), 7.53 (dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.45–8.46 (m, 2H), 10.53 (s, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-104)

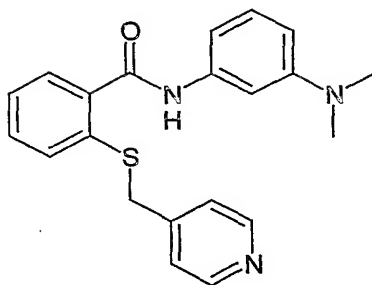


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.25 (s, 6H), 4.25 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.

2.8 (dt,  $J = 7.3, 1.2$  Hz, 1H), 7.35–7.49 (m, 7H), 8.45–8.46 (m, 2H), 10.19 (s, 1H)

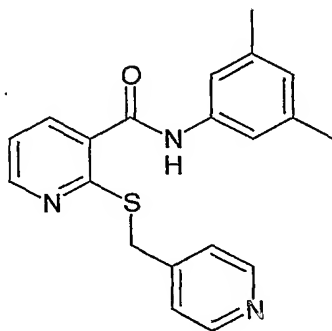
N-(3-ジメチルアミノフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物 1-105)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.88 (s, 6H), 4.25 (s, 2H), 6.48 (dd,  $J = 8.1, 1.7$  Hz, 1H), 7.06–7.13 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.26–7.50 (m, 6H), 8.45–8.46 (m, 2H), 10.13 (s, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-106)

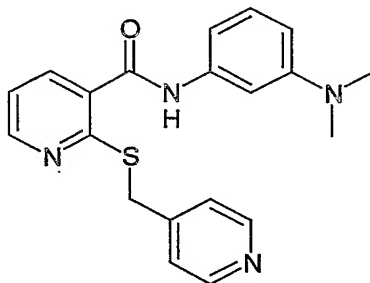


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.50 (s, 6H), 4.41 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.28 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.32 (s, 2H),

7.39–7.40 (m, 2H), 7.92 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.45–8.46 (m, 2H), 8.57–8.58 (m, 1H), 10.30 (s, 1H)

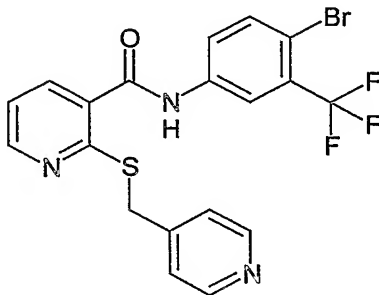
N-(3-ジメチルアミノフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-107)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.88 (s, 6H), 4.41 (s, 2H), 6.49 (m, 1H), 7.03 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.11–7.14 (m, 2H), 7.28 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.39–7.41 (m, 2H), 7.93 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 8.44–8.46 (m, 2H), 8.57 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 10.25 (s, 1H)

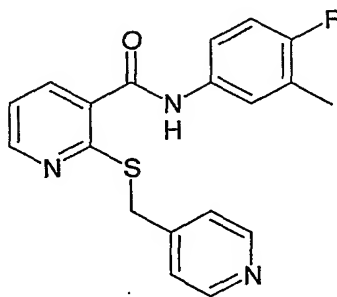
N-(4-bromo-3-(trifluoromethyl)フェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-108)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.32 (dd,  $J$  = 7.6, 4.6 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 7.4, 1.5 Hz, 2H), 7.85–7.93 (m, 2H), 8.04 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.27 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 8.62 (dd,  $J$  = 4.6, 1.7 Hz, 1H), 10.88 (s, 1H)

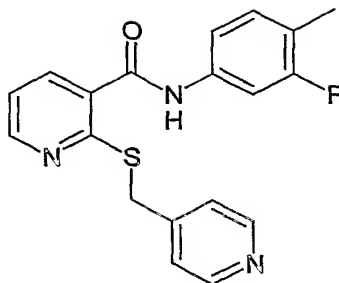
N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-109)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.23 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.12 (t,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.46–7.53 (m, 1H), 7.63 (dd,  $J$  = 6.8, 2.2 Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 8.59 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.44 (s, 1H)

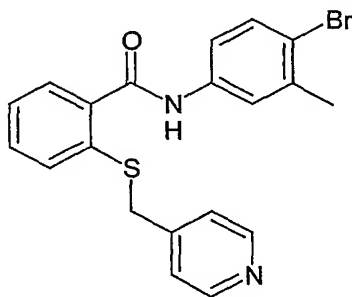
N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-110)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.23 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.12 (t,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J$  = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.63 (dd,  $J$  = 6.8, 2.2 Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 8.59 (dd,  $J$  = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 10.45 (s, 1H)

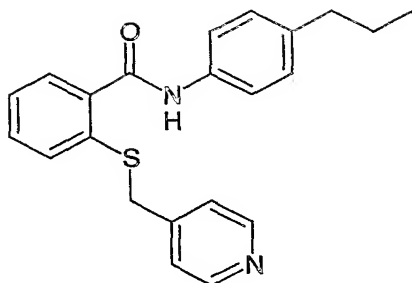
N-(4-ブロモ-3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-111)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.34 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.29 (dddd,  $J$  = 7.6, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.41 (dddd,  $J$  = 8.2, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.44-7.56 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 10.42 (s, 1H)

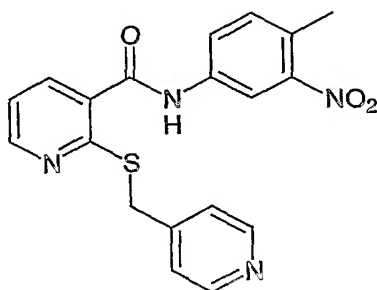
N-(4-n-プロピルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-112)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  0.89 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.57 (dt,  $J$  = 7.6, 7.3 Hz, 2H), 2.52 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 7.15 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (ddd,  $J$  = 7.6, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.40 (ddd,  $J$  = 7.9, 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J$  = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 10.27 (s, 1H)

N-(4-メチル-3-ニトロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-113)

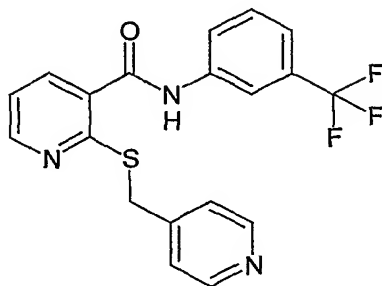


$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )



$\delta$  2.50 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.32 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.50 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (dd,  $J$  = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 8.48 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 8.61 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.83 (s, 1H)

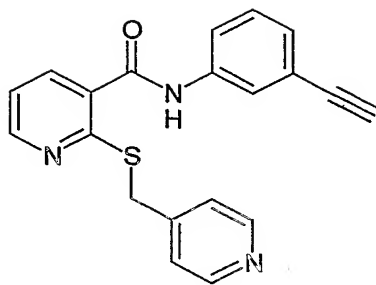
2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-114)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.32 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 7.48 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 8.62 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.81 (s, 1H)

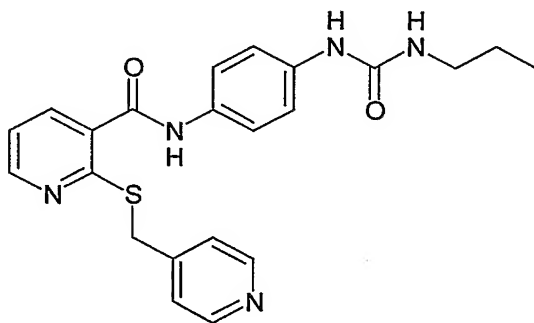
N-[3-(1-エチニル)フェニル]-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-115)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.21 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 7.23 (dt,  $J$  = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J$  = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.36 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.69 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.98 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.57 (s, 1H)

N-[4-(N'-n-プロピルウレイド)フェニル]-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-116)

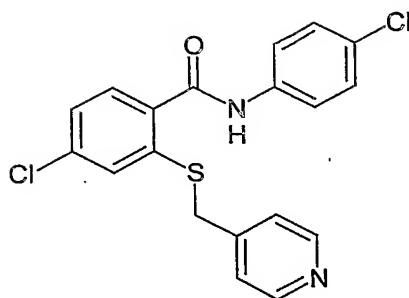


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  0.87 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.43 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 3.00-3.06 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.13 (m, 1H), 7.26 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 2H), 7.25-7.40 (m, 3H), 7.40 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 2H), 7.

5.3 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.93 (dd,  $J = 7.6$ ,  
1.5 Hz, 1H), 8.45 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 10.  
30 (s, 1H)

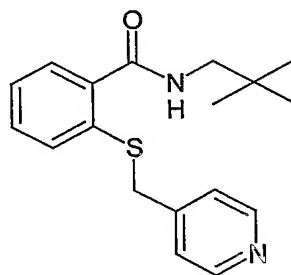
4-クロロ-N-(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベン  
ザミド (化合物1-117)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.81 (s, 2H), 7.28-7.33 (m, 4H), 7.39 (dd,  
 $J = 5.2, 2.4$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J = 8.6$ ,  
2.4 Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J = 6.8, 1.8$  Hz, 2H)  
, 8.27 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.60 (dd,  $J =$   
4.6, 1.5 Hz, 2H), 10.07 (s, 1H)

N-(2,2-ジメチルプロピル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミ  
ド (化合物1-118)

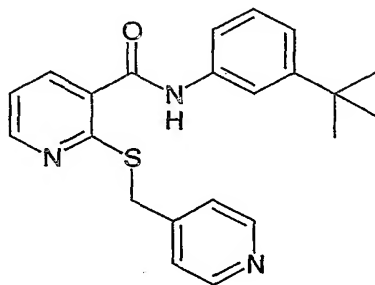


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  0.91 (s, 9H), 3.04 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.

2.2 (s, 2H), 7.21 (td,  $J = 7.3, 1.7$  Hz, 1H),  
 7.34 (m, 5H), 8.29 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.4, 1.8$  Hz, 2H)

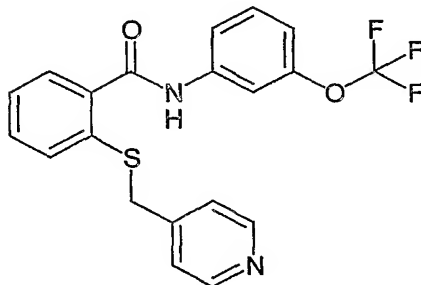
N-(3-tert-ブチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-119)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.28 (s, 9H), 4.42 (s, 2H), 7.15 (ddd,  $J = 7.6, 1.8, 0.9$  Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.40 (dd,  $J = 4.5, 1.6$  Hz, 2H), 7.57 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.96 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.5, 1.6$  Hz, 2H), 8.58 (dd,  $J = 4.8, 1.8$  Hz, 1H), 10.39 (s, 1H)

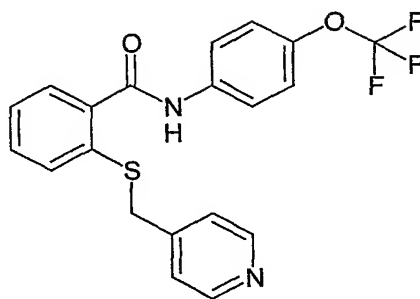
2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(3-トリフルオロメトキシフェニル)ベンザミド (化合物1-120)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  4.03 (s, 2H), 7.03 (ddd,  $J = 7.0, 2.0, 0.9$  Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J = 4.6, 1.8$  Hz, 2H), 7.32–7.40 (m, 4H), 7.47 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.74 (dd,  $J = 7.0, 0.9$  Hz, 1H), 8.42 (dd,  $J = 4.6, 1.8$  Hz, 2H), 8.48 (s, 1H)

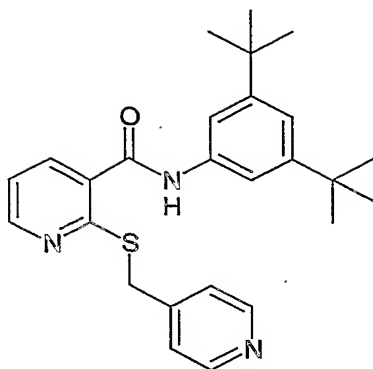
2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ベンザミド (化合物1-121)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  4.26 (s, 2H), 7.30 (td,  $J = 7.3, 1.2$  Hz, 1H), 7.33–7.38 (m, 4H), 7.43 (td,  $J = 7.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J = 8.0, 1.1$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 8.45 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H), 10.56 (s, 1H)

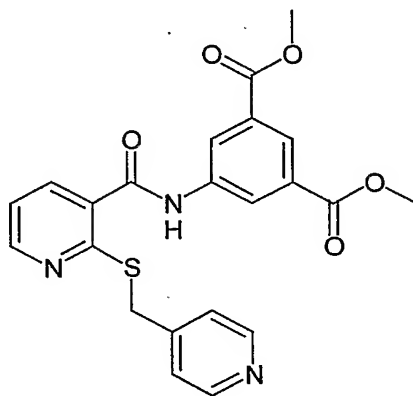
N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-122)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.28 (s, 18H), 4.41 (s, 2H), 7.16 (t,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.39–7.41 (m, 2H), 7.59 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 2H), 7.96 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.33 (s, 1H)

N-(3,5-ジメトキシカルボニルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-123)

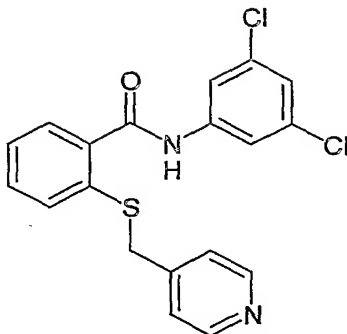


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  3.91 (s, 6H), 4.43 (s, 2H), 7.32 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 8.08 (dd,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.2

3 (t,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ , 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.4, 1.7 \text{ Hz}$ , 2H), 8.61–8.62 (m, 3H), 10.89 (s, 1H)

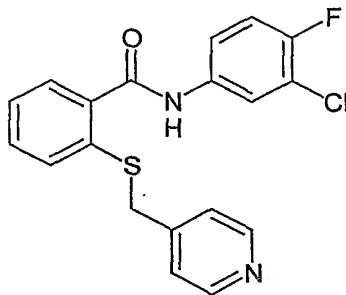
N-(3,5-ジクロロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド  
(化合物1-124)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.26 (s, 2H), 7.29–7.78 (m, 7H), 7.80 (d,  $J = 1.7 \text{ Hz}$ , 2H), 8.46 (dd,  $J = 5.4, 1.7 \text{ Hz}$ , 2H), 10.70 (s, 1H)

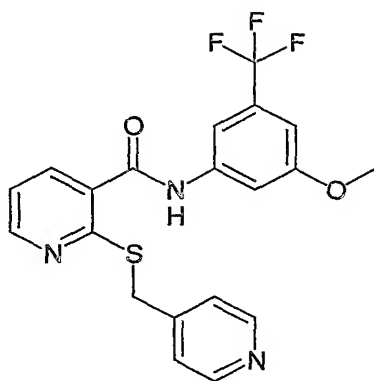
N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド  
(化合物1-125)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.26 (s, 2H), 7.28–7.64 (m, 8H), 8.04 (dd,  $J = 6.8, 2.4 \text{ Hz}$ , 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.4, 1.5 \text{ Hz}$ , 2H), 10.58 (s, 1H)

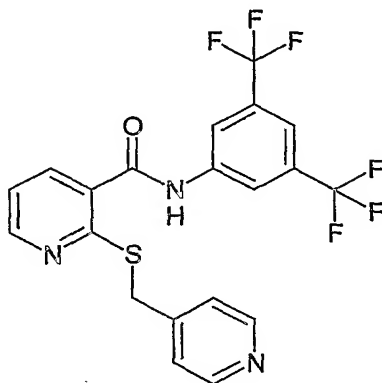
N- (3-メトキシ-5-トリフルオロメチルフェニル) -2-(4-ピリジルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-126)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  3.83 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 7.01 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.02 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 8.62 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 10.74 (s, 1H)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-127)

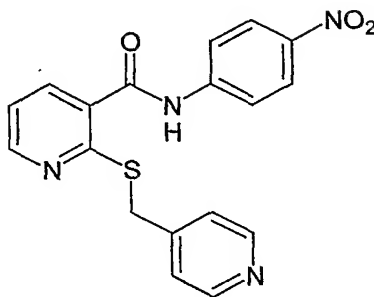




$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.35 (dd,  $J$  = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.10 (dd,  $J$  = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 8.64 (dd,  $J$  = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H)

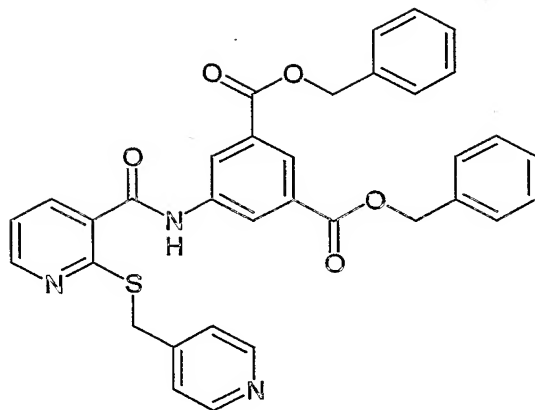
N-(4-ニトロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-128)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.32 (dd,  $J$  = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.96 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 8.05 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.28 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 8.63 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 11.05 (s, 1H)

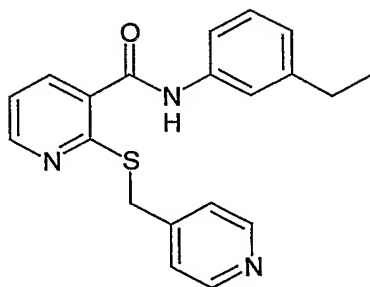
N-(3,5-ジベンジルオキシカルボニルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-129)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.42 (s, 2H), 5.40 (s, 4H), 7.31 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.35–7.49 (m, 12H), 8.05 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.28 (t,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 8.61 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.65 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 2H), 10.91 (s, 1H)

N-(3-エチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-130)

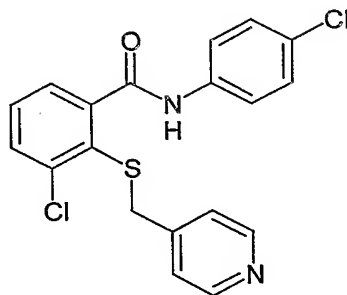


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.18 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H), 2.59 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.97 (m, 1H), 7.25 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 2H), 7.

4.9 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.95 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.6, 1.2$  Hz, 2H), 8.58 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 10.40 (s, 1H)

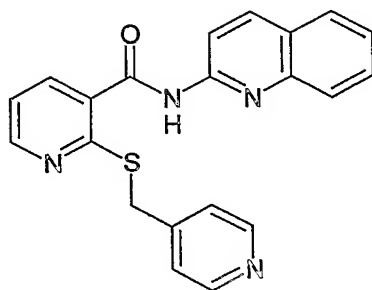
3-クロロ-N-(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-131)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.60 (s, 2H), 7.27 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H), 7.39 (dd,  $J = 6.8, 1.9$  Hz, 2H), 7.49–7.53 (m, 2H), 7.64 (dd,  $J = 6.8, 1.9$  Hz, 2H), 7.74 (dd,  $J = 6.6, 2.9$  Hz, 1H), 8.43 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H), 10.44 (s, 1H)

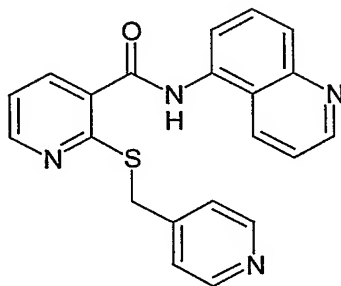
2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(2-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-132)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.28 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 7.53 (td,  $J = 7.0, 1.1$  Hz, 1H), 7.73 (td,  $J = 7.0, 1.1$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.08 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 8.29 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.42 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 8.60 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 11.37 (s, 1H)

2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(5-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-133)

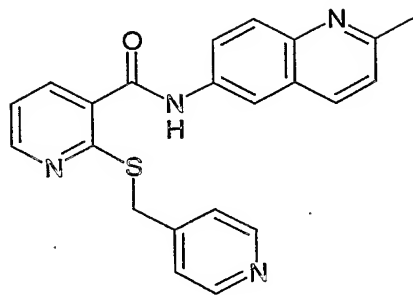


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.46 (s, 2H), 7.35 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 7.57 (dd,  $J = 8.6, 4.3$  Hz, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.95 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 8.51 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.63 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 8.94 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 10.69 (s, 1H)

N-(2-メチルキノリン-6-イル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリ

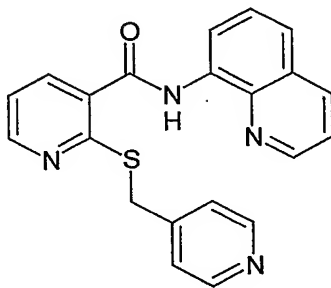
ジン-3-カルボキサミド (化合物 1-134)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.64 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 7.32 (dd,  $J$  = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.84 (m, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.22 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 8.45 (m, 3H), 8.62 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.75 (s, 1H)

2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(8-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-135)

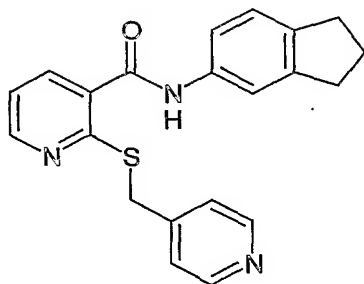


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.46 (s, 2H), 7.36 (dd,  $J$  = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.67-7.68 (m, 2H), 7.78 (dd,  $J$  = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 8.17 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.46-8.47 (m, 2H), 8.66-8.67 (m, 2H), 8.93 (dd,  $J$  =

4.6, 1.5 Hz, 2H), 10.56 (s, 1H)

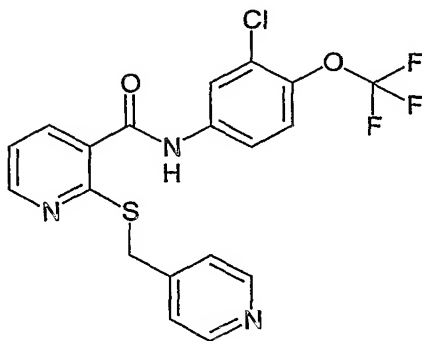
N-(5-インダニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-136)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.01 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.81-2.83 (m, 4H), 4.41 (s, 2H), 7.17 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.40-7.41 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.93 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 10.34 (s, 1H)

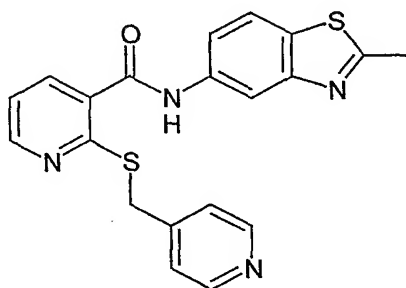
N-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-137)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.32 (dd,  $J$  = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 2H), 7.58 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J$  = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.08 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 2H), 8.61 (dd,  $J$  = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 10.82 (s, 1H)

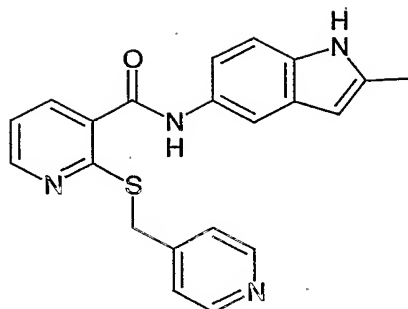
N-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-138)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.80 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 7.31 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 7.67 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.61 (s, 1H)

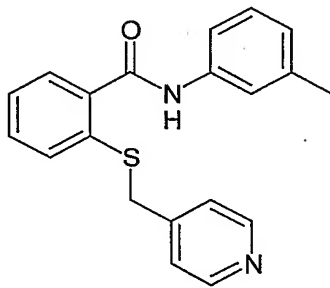
N-(2-メチルインドール-5-イル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-139)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.37 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.28 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.94 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 8.57 (dd,  $J = 4.9, 1.6$  Hz, 1H), 10.21 (s, 1H), 10.86 (s, 1H)

N-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-140)

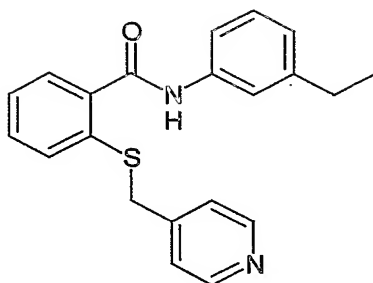


$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.30 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 6.91 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.21 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.28 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 7.40 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.48-7.49 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 8.46 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 10.27 (s, 1H)



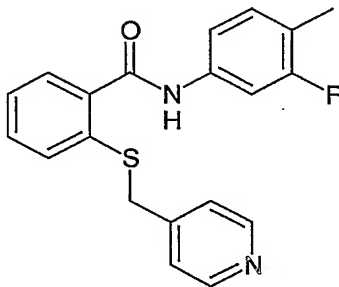
N-(3-エチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物 1-141)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.18 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H), 2.58 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 6.94 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (td,  $J$  = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.41 (dd,  $J$  = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 10.29 (s, 1H).

N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物 1-142)

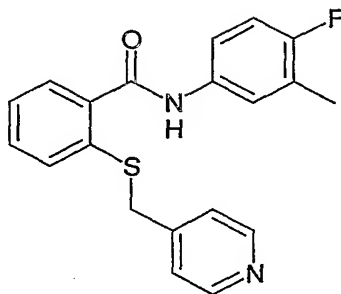


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.20 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 7.23 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.35 (

dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.51 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 10.46 (s, 1H)

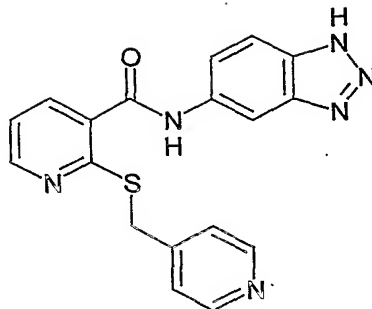
N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-143)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.23 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.11 (t,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.28 (td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 7.41 (td,  $J = 8.7, 1.5$  Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J = 8.1, 1.0$  Hz, 1H), 7.50-7.51 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 10.34 (s, 1H)

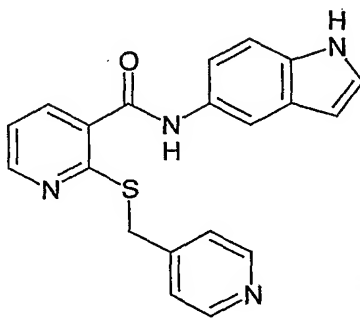
N-(5-ベンゾトリアゾリル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-144)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.31 (dd,  $J = 7.7, 4.9$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.5, 1.7$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.44 (dd,  $J = 4.5, 1.7$  Hz, 2H), 8.60 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 10.73 (s, 1H), 15.58 (s, 1H)

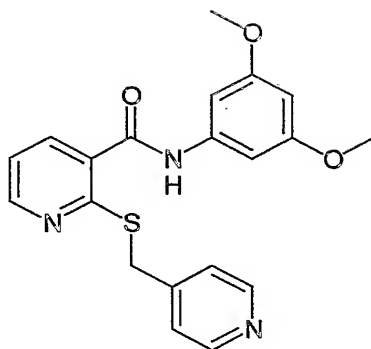
N-(5-インドリル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-145)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  4.42 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 3H), 7.41 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 7.95-7.97 (m, 2H), 8.45 (dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz, 2H), 8.57 (dd,  $J = 4.9, 1.6$  Hz, 1H), 10.27 (s, 1H), 11.04 (s, 1H)

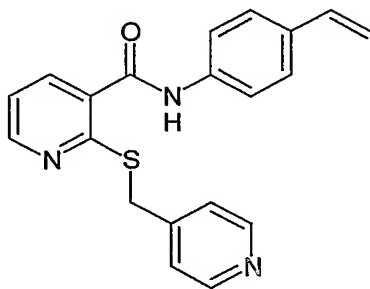
N-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-146)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  3.72 (s, 6H), 4.42 (s, 2H), 6.28 (t,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 7.29 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.6, 1.6 Hz, 2H), 7.93 (d,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.6, 1.6 Hz, 2H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.39 (s, 1H)

2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(4-ビニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-147)

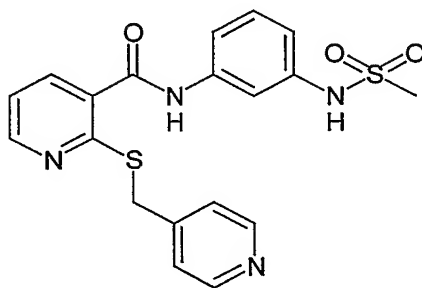


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.42 (s, 2H), 5.20 (dd,  $J$  = 10.9, 1.0 Hz, 1H), 5.77 (dd,  $J$  = 17.7, 1.0 Hz, 1H), 6.6

9 (dd,  $J = 17.7, 10.9$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.97 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 8.59 (dd,  $J = 4.9, 1.6$  Hz, 1H), 10.53 (s, 1H)

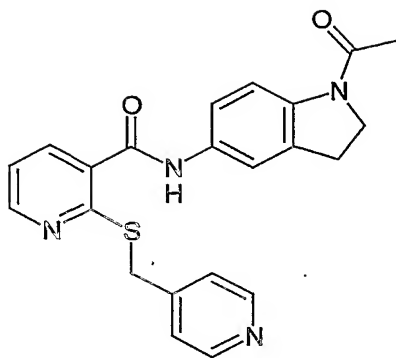
N-(3-メタンスルフォニルアミノフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-148)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  3.00 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.95 (ddd,  $J = 8.1, 2.0, 0.8$  Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.40 (dd,  $J = 4.4, 1.6$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.96 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.4, 1.6$  Hz, 2H), 8.58 (dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz, 1H), 9.80 (s, 1H), 10.54 (s, 1H)

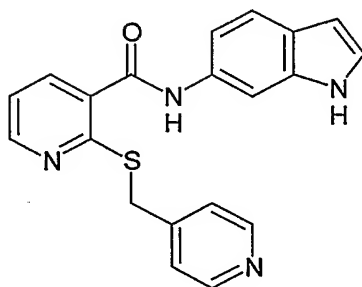
N-(1-アセチル-2,3-ジヒドロインドール-5-イル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-149)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.14 (s, 3H), 3.15 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 4.09 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.39 (s, 1H)

N-(6-indolyl)-2-(4-pyridylmethylthio)pyridine-3-carboxamide (化合物1-150)

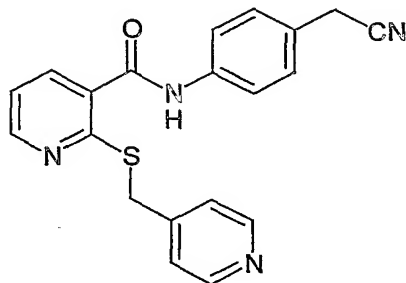


$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.21 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 7.16 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 7.47 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.45 (d

,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ , 2H), 8.58 (d,  $J = 3.2 \text{ Hz}$ , 1H), 10.37 (s, 1H), 11.06 (s, 1H)

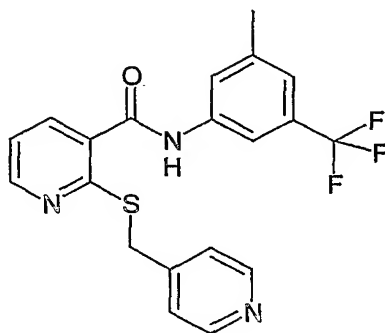
N-(4-シアノメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-151)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.00 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 7.29 (dd,  $J = 7.6, 4.9 \text{ Hz}$ , 1H), 7.32 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 2H), 7.40 (dd,  $J = 4.5, 1.6 \text{ Hz}$ , 2H), 7.70 (dd,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 2H), 7.98 (dd,  $J = 7.6, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.5, 1.6 \text{ Hz}$ , 2H), 8.58 (dd,  $J = 4.9, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H), 10.55 (s, 1H)

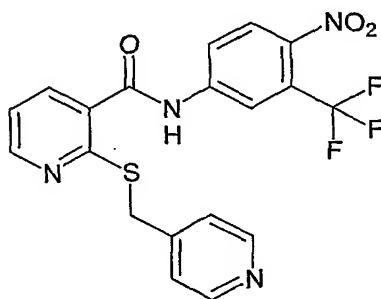
N-(5-メチル-3-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-152)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.39 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.31 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.41 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.02 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 8.61 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.72 (s, 1H)

N-(4-ニトロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-153)

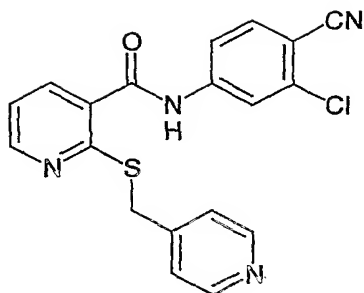


$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.44 (s, 2H), 7.35 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 8.10 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.19 (dd,  $J$  = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 8.27 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 8.37 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 8.65 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 11.23 (s, 1H)

N-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-154)

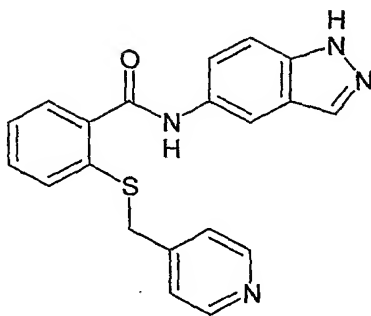




$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.34 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.76 (dd,  $J$  = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 8.13 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 8.63 (dd,  $J$  = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 11.05 (s, 1H)

N-(5-インダゾリル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-155)

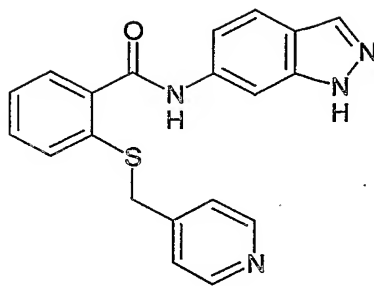


$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.26 (s, 2H), 7.27-7.56 (m, 8H), 8.06 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 10.36 (s, 1H), 13.01 (s, 1H)

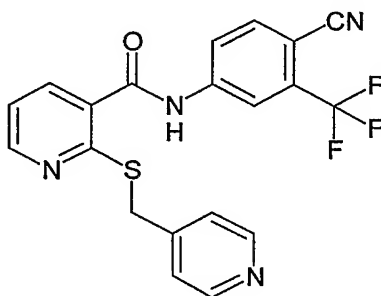
N-(6-インダゾリル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-156)

物 1-156)

 $^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.27 (s, 2H), 7.26 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 7.42 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.45 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 10.50 (s, 1H), 12.93 (s, 1H)

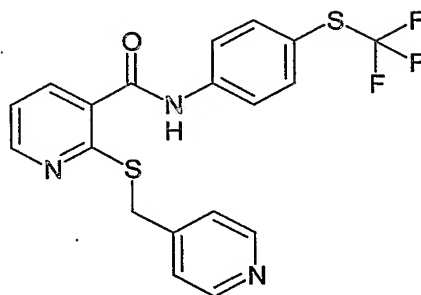
N-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-157)

 $^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.35 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.6, 1.8 Hz, 2H), 8.08 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.11-8.17 (m, 2H), 8.36 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J$  =

4.6, 1.8 Hz, 2H), 8.64 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 11.19 (s, 1H)

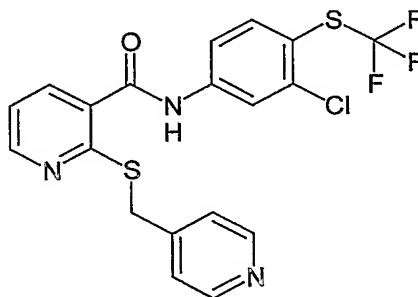
2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメチルチオフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-158)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.31 (dd,  $J = 7.6, 4.8$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.6, 1.8$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.86 (dd,  $J = 6.8, 2.2$  Hz, 2H), 8.00 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.6, 1.8$  Hz, 2H), 8.61 (dd,  $J = 4.8, 1.8$  Hz, 1H), 10.79 (s, 1H)

N-(3-クロロ-4-トリフルオロメチルチオフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-159)

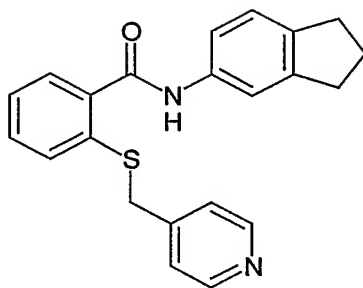


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.33 (dd,  $J = 7.8, 4.9$  Hz,

1 H), 7.40 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 7.76 (dd,  $J = 8.6, 2.2$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 8.62 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 10.93 (s, 1H)

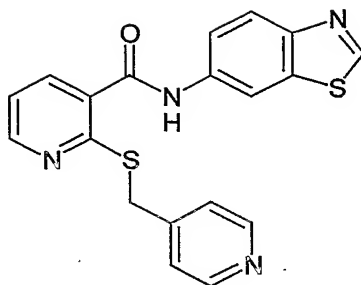
N-(5-インダニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物 1-160)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.98-2.04 (m, 2H), 2.69-2.86 (m, 4H), 4.24 (s, 2H), 7.16 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.28 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz, 2H), 7.38-7.46 (m, 3H), 7.49 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz, 2H), 10.23 (s, 1H)

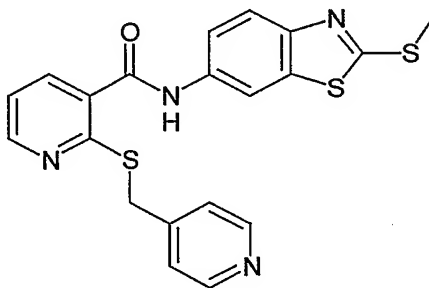
N-(6-ベンゾチアゾリル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-161)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.32 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J$  = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 7.71 (dd,  $J$  = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.02 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 8.61 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.64 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 10.74 (s, 1H)

N-(2-メチルチオベンゾチアゾール-6-イル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-162)

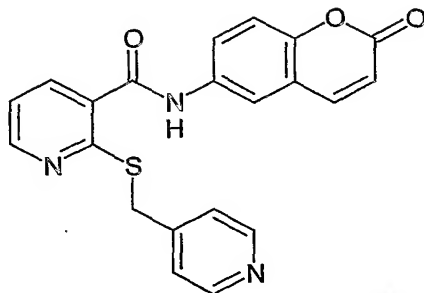


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.79 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 7.31 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.5, 1.5 Hz, 2H), 7.62 (dd,  $J$  = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.5, 1.5 Hz, 2H),

8.49 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.60 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 10.69 (s, 1H)

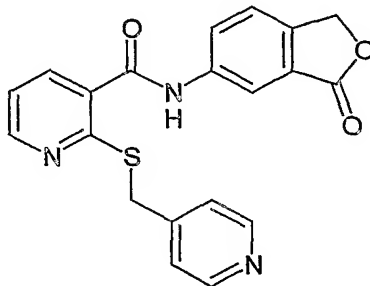
N-(クマリン-6-イル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-163)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 6.51 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 9.0, 2.2$  Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.19 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.4, 1.6$  Hz, 2H), 8.61 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 10.70 (s, 1H)

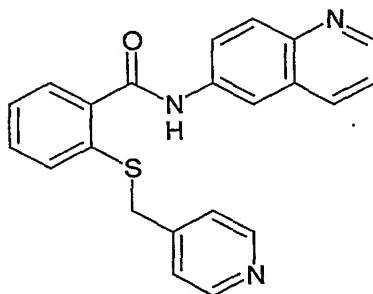
N-(6-フタリジル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-164)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  4.40 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 7.29 (dd,  $J$  = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 7.62 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J$  = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 8.05 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.27 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.7, 1.8 Hz, 1H), 10.82 (s, 1H)

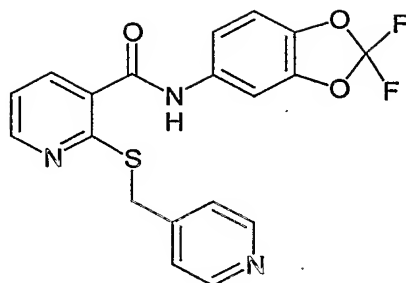
2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(6-キノリル)ベンザミド (化合物1-165)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  4.28 (s, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.36-7.37 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.59-7.61 (m, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 8.00 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 8.34 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.81 (dd,  $J$  = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 10.72 (s, 1H)

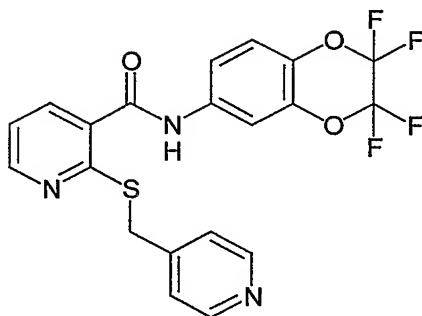
N-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-166)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.42 (s, 2H), 7.31 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.39–7.40 (m, 4H), 7.83 (s, 1H), 7.98 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.5, 1.8 Hz, 2H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.68 (s, 1H)

2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(2,2,3,3-テトラフルオロ-1,4-ベンゾジオキサソ-6-イル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-167)



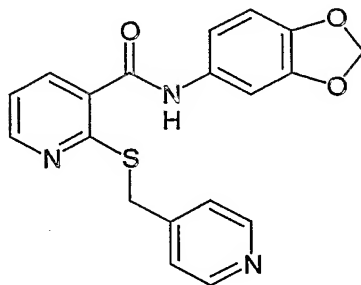
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.31 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 7.49 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J$  = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.3



, 1.5 Hz, 2H), 8.61 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 10.78 (s, 1H)

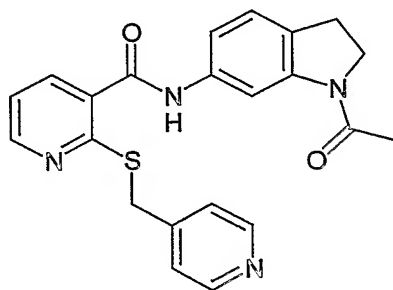
N-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-168)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.41 (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 6.89 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 8.6, 1.3$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 7.93 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 8.58 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 10.36 (s, 1H)

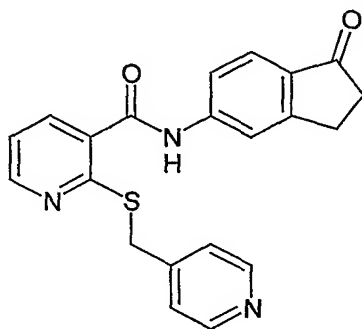
N-(1-アセチル-2,3-ジヒドロインドール-6-イル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-169)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.16 (s, 3H), 3.10 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 4.10 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 7.17 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.95 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.45 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 8.56 (dd,  $J$  = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 10.43 (s, 1H)

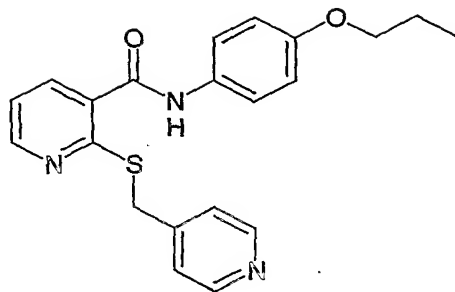
N-(1-オキソインダン-5-イル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-170)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.58-2.63 (m, 2H), 3.10 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.31 (dd,  $J$  = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.63 (s, 2H), 8.00 (dd,  $J$  = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 8.61 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.83 (s, 1H)

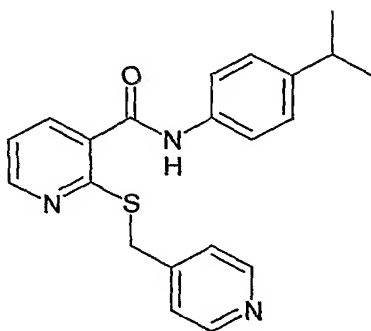
N-(4-n-プロポキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-171)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  0.97 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 3H), 1.70–1.74 (m, 2H), 3.90 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H), 4.41 (s, 2H), 6.91 (d,  $J = 9.2 \text{ Hz}$ , 2H), 7.27 (dd,  $J = 7.5, 4.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.5, 1.5 \text{ Hz}$ , 2H), 7.59 (d,  $J = 9.2 \text{ Hz}$ , 2H), 7.94 (dd,  $J = 7.5, 1.8 \text{ Hz}$ , 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.5, 1.5 \text{ Hz}$ , 2H), 8.57 (dd,  $J = 4.6, 1.8 \text{ Hz}$ , 1H), 10.31 (s, 1H)

N-(4-イソプロピルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-172)

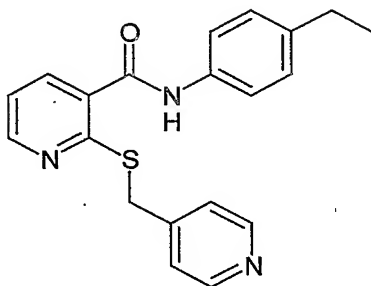


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  1.19 (d,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ , 6H), 2.86 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 2H), 7.28 (dd,  $J = 7.6, 4.9 \text{ Hz}$ , 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.5, 1.5 \text{ Hz}$ , 2H), 7.59 (d,  $J = 9.2 \text{ Hz}$ , 2H), 7.94 (dd,  $J = 7.5, 1.8 \text{ Hz}$ , 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.5, 1.5 \text{ Hz}$ , 2H), 8.57 (dd,  $J = 4.6, 1.8 \text{ Hz}$ , 1H), 10.31 (s, 1H)

6, 1.6 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.94 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.6, 1.6 Hz, 2H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.39 (s, 1H)

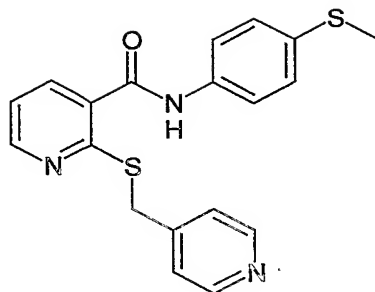
N-(4-エチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-173)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.57 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.94 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 10.38 (s, 1H)

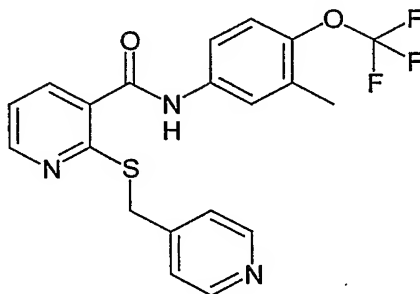
N-(4-メチルチオフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-174)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  2.46 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.25–7.30 (m, 3H), 7.40 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.95 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 8.58 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 10.47 (s, 1H)

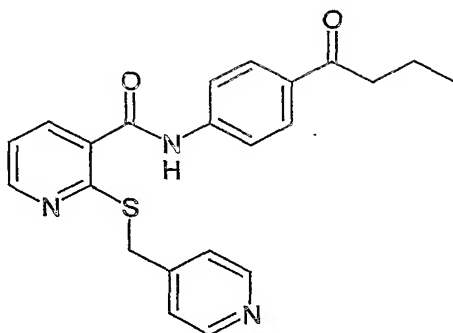
N-(3-メチルー4-トリフルオロメトキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-175)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  2.27 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.28–7.32 (m, 2H), 7.40 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H), 7.59 (dd,  $J = 8.7, 2.2$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.96 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H), 8.60 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 10.58 (s, 1H)

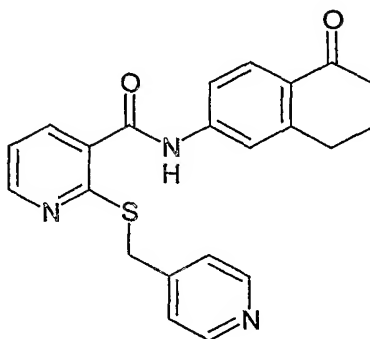
N-(4-n-ブチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-176)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  0.93 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.61-1.66 (m, 2H), 2.96 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.31 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J$  = 4.6, 1.6 Hz, 2H), 7.83 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.98 (dd,  $J$  = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 8.01 (dd,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.6, 1.6 Hz, 2H), 8.61 (dd,  $J$  = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 10.77 (s, 1H)

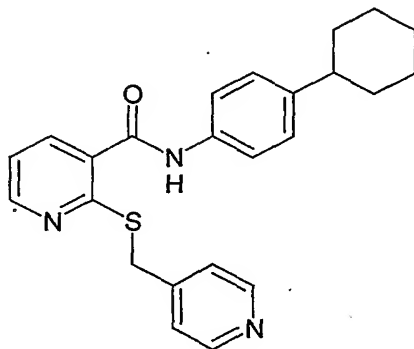
N-(1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-6-イル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-177)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.13–2.17 (m, 2H), 2.65 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.98 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 7.17 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 8.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz, 2H), 7.81 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.50 (dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz, 2H), 8.57 (dd,  $J = 4.9, 1.6$  Hz, 1H)

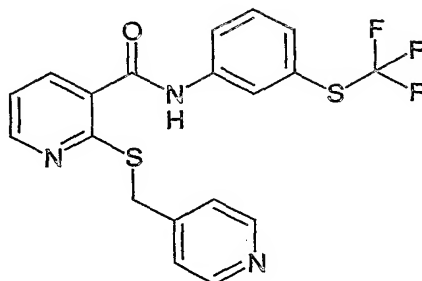
N-(4-シクロヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-178)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  1.16–1.27 (m, 1H), 1.31–1.43 (m, 4H), 1.69 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 1.73–1.81 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 7.19 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.28 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.93 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 8.58 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 10.37 (s, 1H)

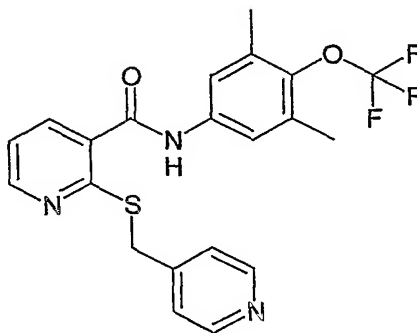
2- (4-ピリジルメチルチオ) -N- (3-トリフルオロメチルチオフェニル)  
 ) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-179)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.31 (dd,  $J$  = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.46 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 10.74 (s, 1H)

N- (3, 5-ジメチル-4-トリフルオロメトキシフェニル) -2- (4-ピ  
 リジルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-180)



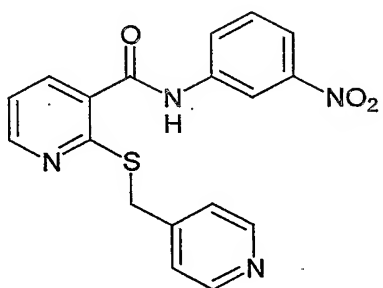
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.26 (s, 6H), 4.42 (s, 2H), 7.29 (dd,  $J$  =



7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.5, 1.8$  Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.95 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.5, 1.8$  Hz, 2H), 8.59 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 10.51 (s, 1H)

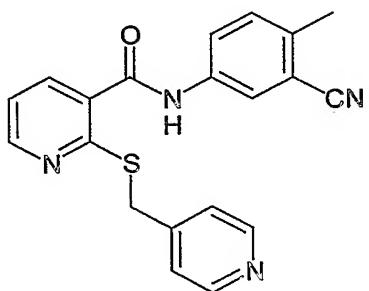
N-(3-ニトロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-181)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.33 (dd,  $J = 7.8, 4.7$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.98-8.05 (m, 3H), 8.46 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 8.63 (dd,  $J = 4.7, 1.8$  Hz, 1H), 8.74 (m, 1H), 10.90 (s, 1H)

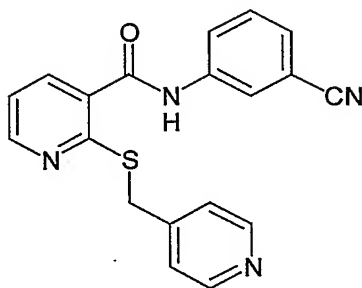
N-(3-シアノ-4-メチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-182)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.45 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.31 (dd,  $J$  = 7.5, 4.7 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 7.46 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J$  = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 8.00 (dd,  $J$  = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 8.61 (dd,  $J$  = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 10.70 (s, 1H)

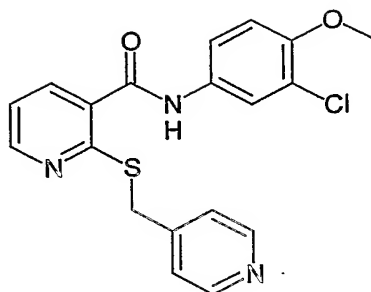
N-(3-シアノフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-183)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.32 (dd,  $J$  = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 8.02 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 8.62 (dd,  $J$  = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 10.80 (s, 1H)

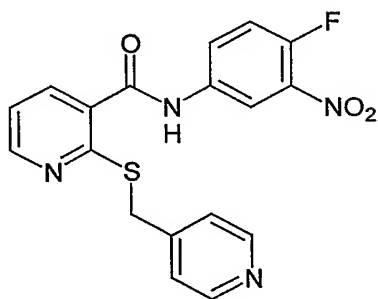
N-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-184)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  3.84 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 7.6$ , 4.9 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 7.56 (dd,  $J = 8.8$ , 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J = 7.6$ , 1.7 Hz, 1H), 8.45 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 8.59 (dd,  $J = 4.9$ , 1.7 Hz, 1H), 10.47 (s, 1H)

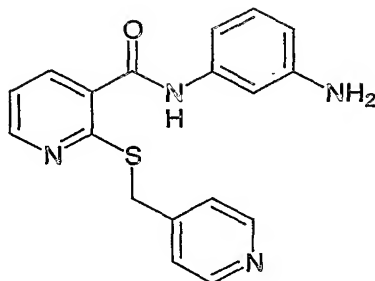
N-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-185)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.33 (dd,  $J = 7.6$ , 4.7 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 7.62 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.04 (dd,  $J = 7.6$ , 1.5 Hz, 1H), 8.46 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 8.62-8.64 (m, 2H), 10.92 (s, 1H)

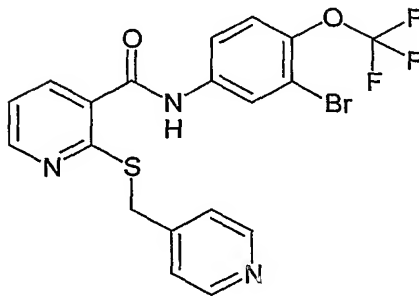
N-(3-アミノフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-186)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.41 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.31 (ddd,  $J = 8.0, 2.2, 1.0$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H), 7.89 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H), 8.56 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 10.20 (s, 1H)

N-(3-ブロモ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-187)

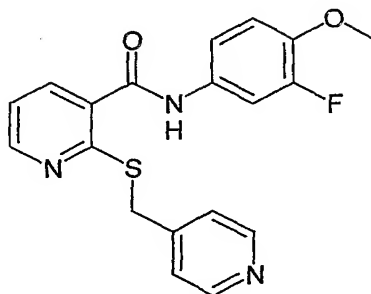


$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H), 7.56 (dd,  $J = 9.1, 1.2$  Hz, 1H)

z, 1H), 7.75 (dd, J = 9.1, 1.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 8.62 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.79 (s, 1H)

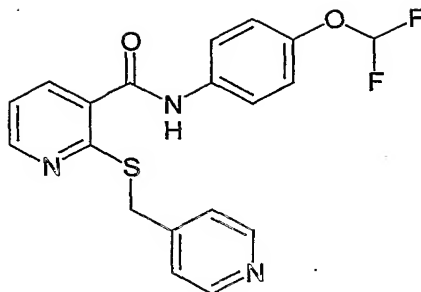
N-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-188)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  3.82 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.38~7.41 (m, 3H), 7.65 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.49 (s, 1H)

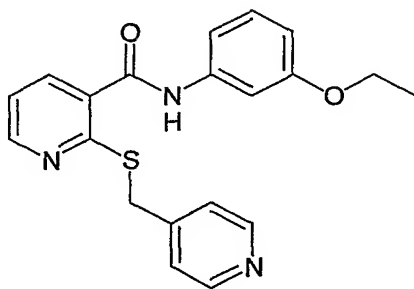
N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-189)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  4.42 (s, 2H), 7.18–7.20 (m, 3H), 7.30 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.6, 1.7$  Hz, 2H), 7.73 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.97 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.6, 1.7$  Hz, 2H), 8.59 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 10.56 (s, 1H)

N-(3-エトキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-190)

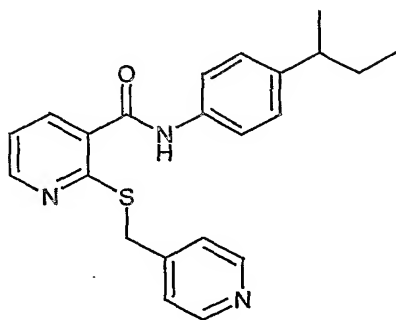


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  1.33 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 4.00 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.68 (m, 1H), 7.22–7.24 (m, 2H), 7.29 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.6, 1.8$  Hz, 2H), 7.95 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.6, 1.8$  Hz, 2H), 8.59 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H)

9, 1.5 Hz, 1H), 10.42 (s, 1H)

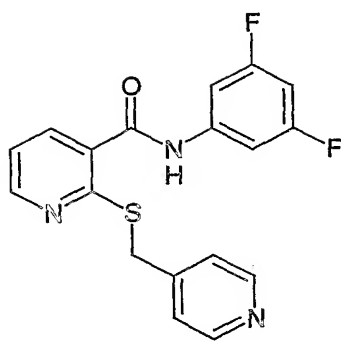
N-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-191)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  0.76 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.17 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.50-1.57 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 7.17 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 7.60 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.7, 1.8 Hz, 1H), 10.38 (s, 1H)

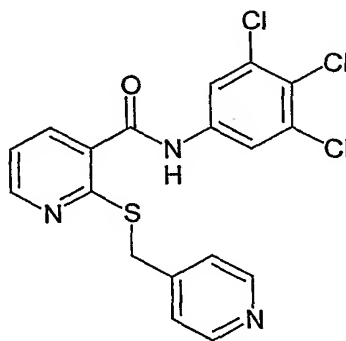
N-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-192)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.32 (dd,  $J = 7.6$ , 4.9 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.6$ , 1.5 Hz, 2H), 7.43 (dd,  $J = 9.5$ , 1.8 Hz, 2H), 8.00 (dd,  $J = 7.6$ , 1.7 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.6$ , 1.5 Hz, 2H), 8.61 (dd,  $J = 4.9$ , 1.7 Hz, 1H), 10.82 (s, 1H)

2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(3,4,5-トリクロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-193)

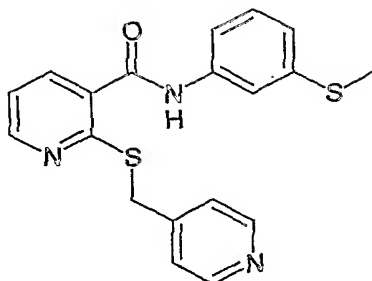


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.33 (dd,  $J = 7.6$ , 4.9 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.4$ , 1.6 Hz, 2H), 7.98 (s, 2H), 8.03 (dd,  $J = 7.6$ , 1.8 Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.4$ , 1.6 Hz, 2H), 8.62 (dd,  $J = 4.9$ , 1.8 Hz, 1H), 10.84 (s, 1H)



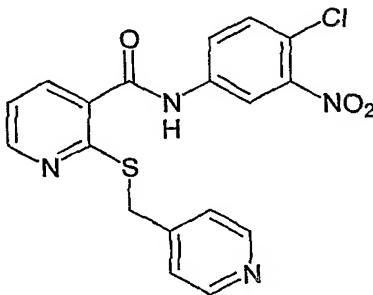
N-(3-メチルチオフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-194)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.47 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.01 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.40 (dd,  $J = 4.5, 1.6$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.97 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.5, 1.6$  Hz, 2H), 8.59 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 10.48 (s, 1H)

N-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-195)

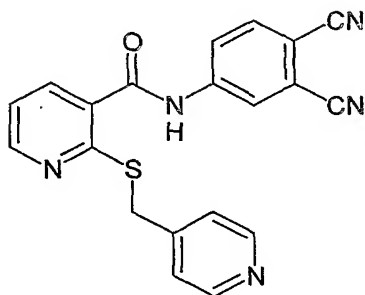


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.33 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H), 7.78 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1

H), 8.05 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H), 8.52 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.63 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)

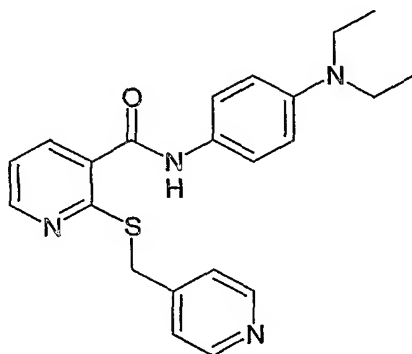
N-(3,4-ジシアノフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-196)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.34 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 8.05-8.13 (m, 3H), 8.36 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 8.64 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 11.19 (s, 1H)

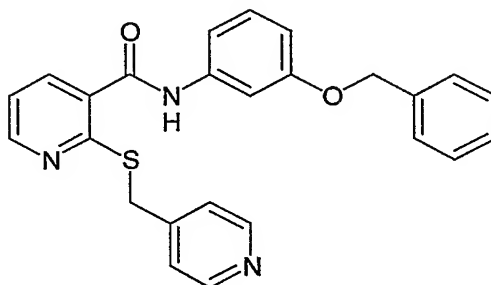
N-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-197)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  1.07 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 3.29–3.33 (m, 4H), 4.40 (s, 2H), 6.64 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.26 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.90 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H); 8.45 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 8.55 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 10.11 (s, 1H)

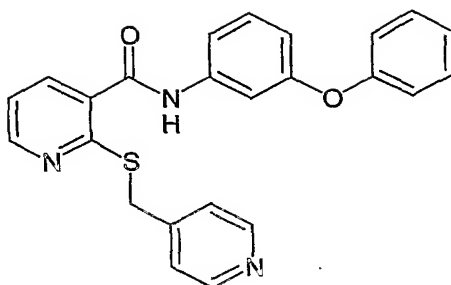
N-(3-ベンジルオキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-198)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  4.42 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.78 (m, 1H), 7.25 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 7.29 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.35–7.41 (m, 4H), 7.43–7.48 (m, 3H), 7.94 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 8.58 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 10.45 (s, 1H)

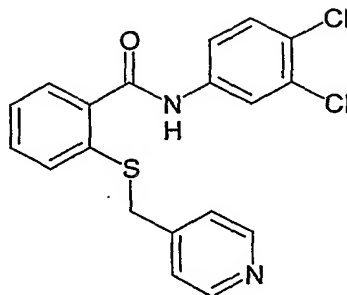
N-(3-フェノキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-199)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  4.41 (s, 2H), 6.77 (m, 1H), 7.03–7.06 (m, 2H), 7.16 (m, 1H) 7.27 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.33–7.48 (m, 7H), 7.94 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 8.58 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 10.45 (s, 1H)

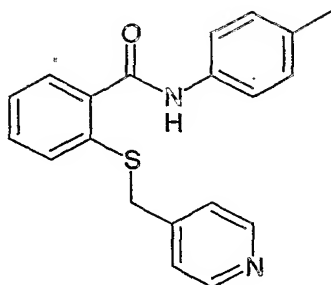
N-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-200)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  4.26 (s, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.35 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.48 (dd,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J = 7.3, 1.2$  Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.65 (dd,  $J = 8.9, 2.1$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.46 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 10.65 (s, 1H)

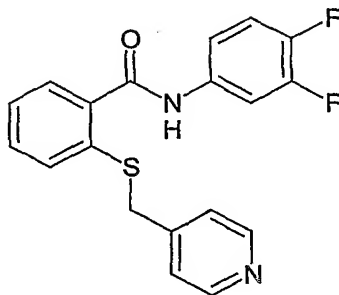
N-(4-メチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-201)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.27 (s, 3H) 4.25 (s, 2H), 7.14 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 7.40 (dd,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 7.61 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 8.45 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 10.25 (s, 1H)

N-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-202)

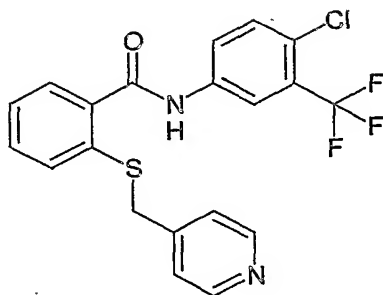


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.26 (s, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 7.39-7.50 (m, 3H), 7.53 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.46 (d,  $J$  = 5.8

H z, 2 H), 10.58 (s, 1 H)

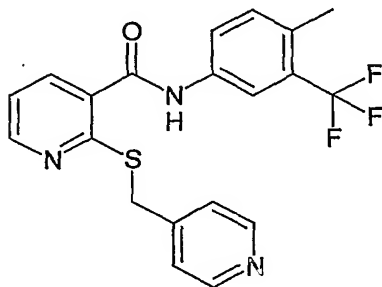
N-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-203)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.27 (s, 2 H), 7.32 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 7.36 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2 H), 7.45 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 7.50 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 7.58 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 7.72 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.99 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.45 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2 H), 10.80 (s, 1 H)

N-(4-メチル-3-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-204)

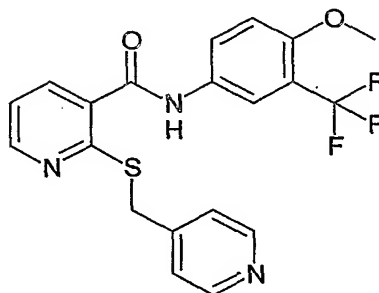


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.50 (s, 3 H), 4.42 (s, 2 H), 7.31 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.40 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2 H)

, 7.43 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.45 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 8.60 (dd,  $J = 4.9, 1.2$  Hz, 1H), 10.68 (s, 1H)

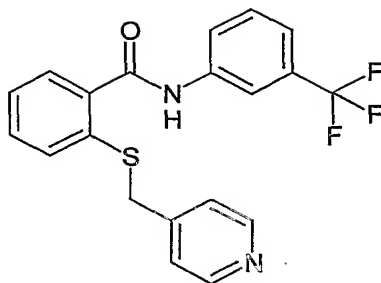
N-(4-メトキシ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-205)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  3.88 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.29 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 7.88 (dd,  $J = 9.0, 2.2$  Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 8.60 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 10.58 (s, 1H)

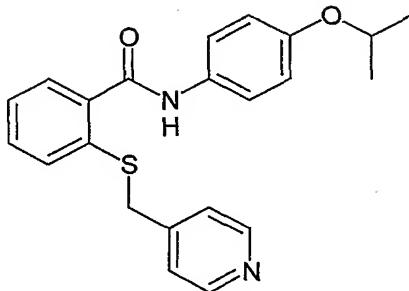
2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)ベンザミド (化合物1-206)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.27 (s, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 7.40–7.50 (m, 3H), 7.57 (dd,  $J$  = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.45 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 10.70 (s, 1H)

N-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-207)

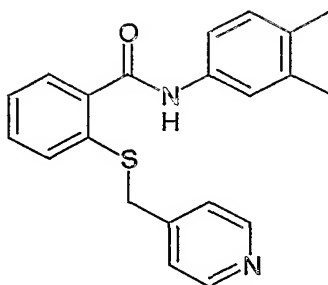


$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.25 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 6H), 4.25 (s, 2H), 4.56 (m, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.28 (dd,  $J$  = 8.1, 6.3 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 7.39 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J$  = 8.1, 7.1 Hz, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 8.45 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 10.19 (s, 1H)



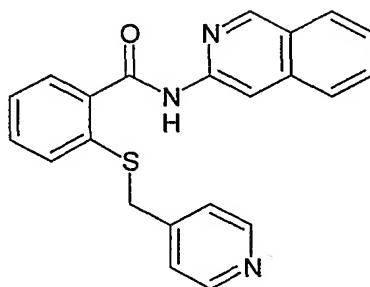
N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド  
(化合物1-208)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.19 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.08 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.36 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 7.37-7.53 (m, 5H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 10.18 (s, 1H)

N-(3-イソキノリル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-209)

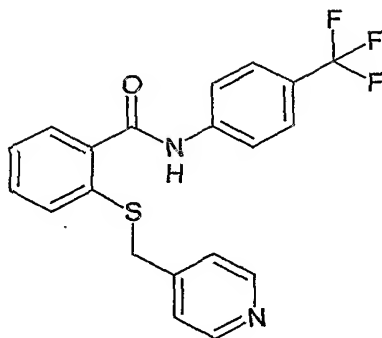


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.26 (s, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.46 (d

,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ , 2H), 8.60 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.98 (s, 1H)

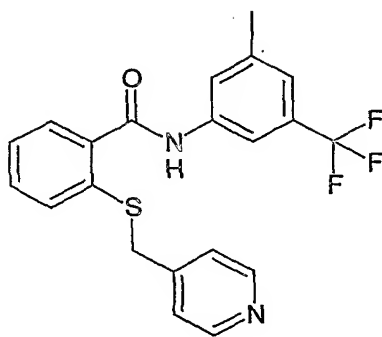
2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ベンザミド (化合物1-210)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.26 (s, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.35 (d,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ , 2H), 7.44 (m, 1H), 7.49 (d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 1H), 7.56 (dd,  $J = 7.3, 1.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.72 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 2H), 7.94 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 2H), 8.45 (d,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ , 2H), 10.73 (s, 1H)

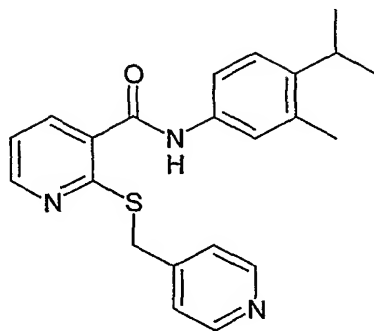
N-(3-メチル-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-211)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  2.39 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 7.28–7.33 (m, 2H), 7.35 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 7.40–7.50 (m, 2H), 7.55 (dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.45 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 10.60 (s, 1H)

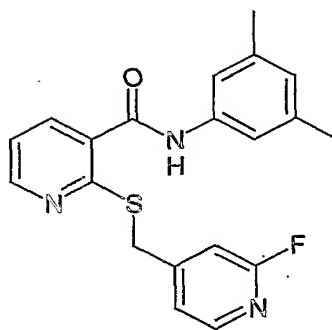
N-(4-イソプロピル-3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-212)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  1.16 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 7.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 4.6, 1.8$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.92 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.6, 1.8$  Hz, 2H), 8.57 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 10.30 (s, 1H)

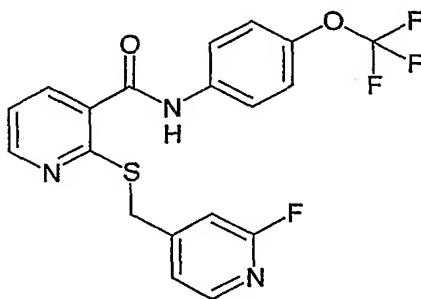
N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-213)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  2.26 (s, 6H), 4.46 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.29 (dd,  $J = 7.3, 4.6$  Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.38 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J = 7.3, 1.5$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 1H), 10.32 (s, 1H)

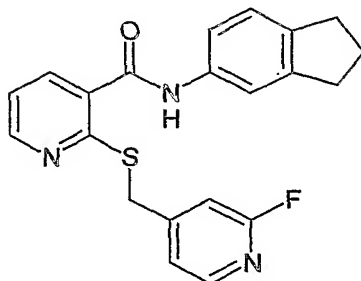
2-(2-フルオロピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-214)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  4.47 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.32 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 3H), 7.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.00 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.61 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 10.67 (s, 1H)

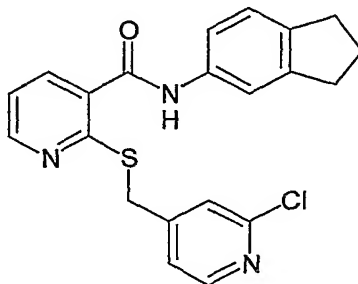
2- (2-フルオロピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (5-インダニル)  
ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-215)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  1.98–2.06 (m, 2H), 2.79–2.90 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 7.16–7.20 (m, 2H), 7.29 (dd,  $J = 7.3, 4.9$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.95 (dd,  $J = 7.3, 1.5$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 10.35 (s, 1H)

2- (2-クロロピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (5-インダニル) ピ  
リジン-3-カルボキサミド (化合物1-216)

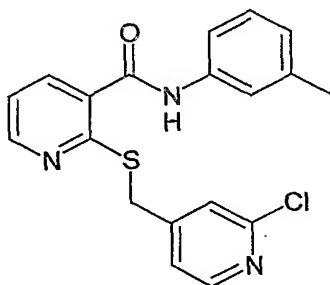


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  2.01–2.04 (m, 2H), 2.48–2.51 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 7.18 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 7.7$

H z, 1 H), 7.44 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1 H), 10.35 (s, 1 H)

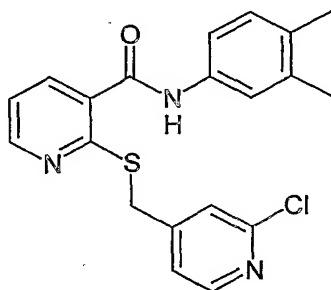
2-(2-クロロピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-217)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.30 (s, 3 H), 4.43 (s, 2 H), 6.94 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.53-7.55 (m, 2 H), 7.96 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1 H), 10.39 (s, 1 H)

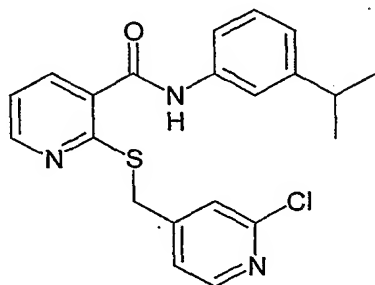
2-(2-クロロピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,4-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-218)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  2.19 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 7.6$ , 4.9 Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J = 5.2$ , 1.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.53 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J = 7.6$ , 1.5 Hz, 1H), 8.29 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J = 4.9$ , 1.5 Hz, 1H), 10.31 (s, 1H)

2-(2-クロロピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-イソプロピルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-219)

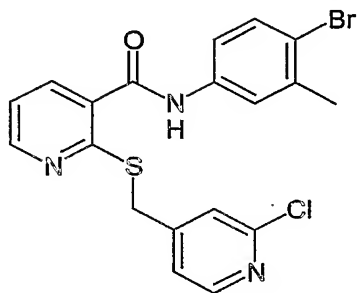


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  1.20 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6H), 2.87 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 7.00 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.26 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 7.6$ , 4.9 Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J = 4.9$ , 1.4 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.98 (dd,  $J = 7.6$ , 1.5 Hz, 1H), 8.29 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J = 4.9$ , 1.5 Hz, 1H), 10.40 (s, 1H)

N-(4-ブロモ-3-メチルフェニル)-2-(2-クロロピリジン-4-イル

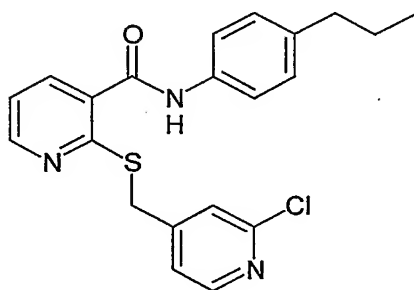
ルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-220)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.34 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 7.31 (dd,  $J$  = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.42–7.46 (m, 2H), 7.51–7.54 (m, 2H), 7.72 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J$  = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 8.29 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.53 (s, 1H)

2-(2-クロロピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-n-プロピルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-221)



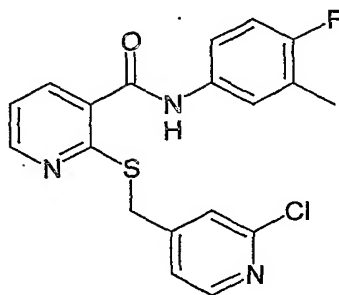
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  0.88 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.54–1.59 (m, 2H), 2.50–2.54 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.16 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J$  = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 0.6 Hz, 1H), 7.57–7.60 (m, 2H),



7.96 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.58 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 10.39 (s, 1H)

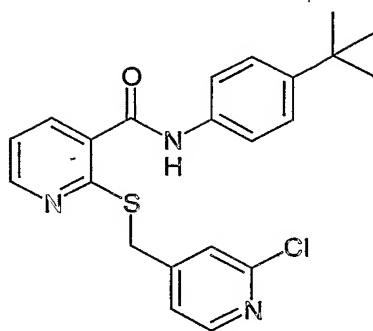
2-(2-クロロピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-222)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.23 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 7.12 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J = 5.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.53 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 8.30 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 10.45 (s, 1H)

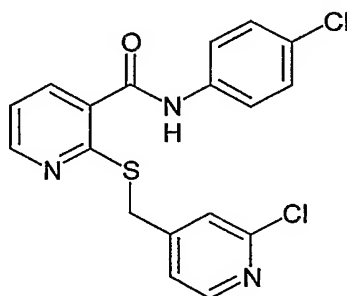
N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(2-クロロピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-223)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.27 (s, 9H), 4.43 (s, 2H), 7.30 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.44 (dd,  $J$  = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 7.58–7.61 (m, 2H), 7.96 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.30 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.40 (s, 1H)

N-(4-クロロフェニル)-2-(2-クロロピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-224)

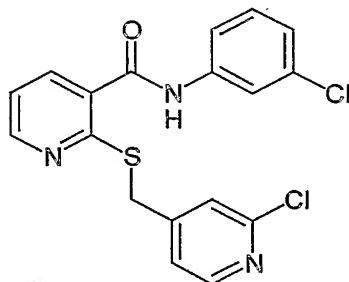


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.31 (dd,  $J$  = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.41–7.45 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 8.00 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.30 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 8.60 (d

d, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 10.61 (s, 1H).

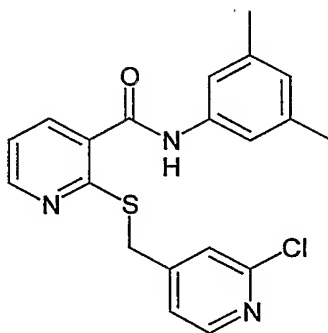
N-(3-クロロフェニル)-2-(2-クロロピリジン-4-イルメチルチオ)  
ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-225)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.44 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.31-7.45 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.66 (s, 1H)

2-(2-クロロピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-226)

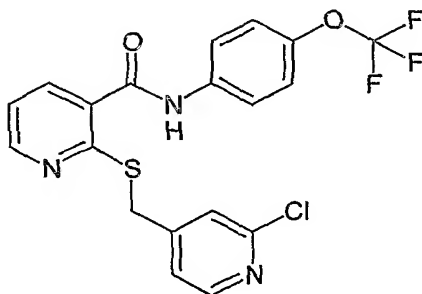


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.26 (s, 6H), 4.43 (s, 2H), 6.77 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 3H), 7.44 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 1.5, 0.7

H z, 1H), 7.95 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 10.33 (s, 1H)

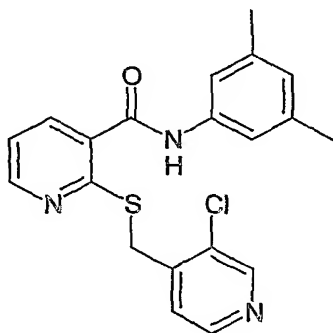
2- (2-クロロピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-227)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.44 (s, 2H), 7.31-7.45 (m, 4H), 7.54 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 2H), 8.01 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 10.68 (s, 1H)

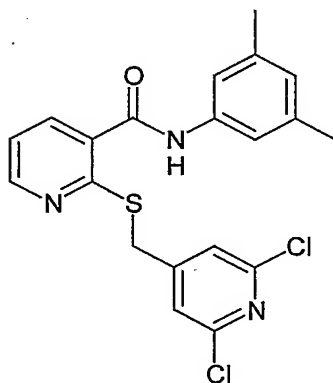
2- (3-クロロピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (3,5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-228)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.25 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.76 (s, 1H); 7.30 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.59 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.42 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 8.58–8.60 (m, 2H), 10.32 (s, 1H)

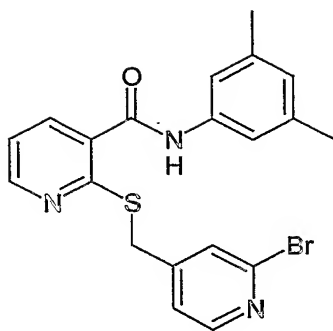
2-(2,6-ジクロロピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-229)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.26 (s, 6H), 4.43 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.30–7.33 (m, 3H), 7.59 (s, 2H), 7.97 (dd,  $J$  = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J$  = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 10.32 (s, 1H)

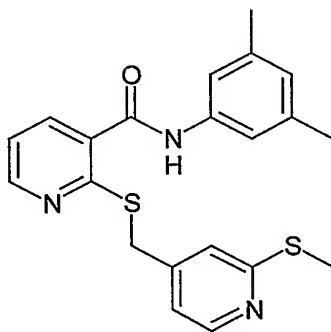
2-(2-ブロモピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-230)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  2.26 (s, 6H), 4.41 (s, 2H), 6.76 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 7.6, 4.8$  Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.47 (dd,  $J = 5.1, 1.4$  Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.93 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.27 (dd,  $J = 5.1, 1.7$  Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J = 4.8, 1.7$  Hz, 1H), 10.32 (s, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチルチオピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-231)

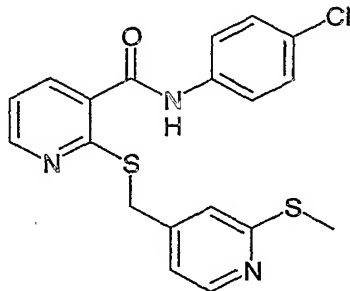


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.32 (s, 6H), 2.53 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.02 (dd,  $J = 5.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.86 (dd,  $J = 7.6, 1.$

5 Hz, 1H), 8.32 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.52 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H)

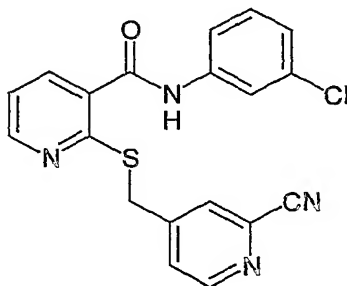
N-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルチオピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-232)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.46 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 7.12 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.39-7.41 (m, 2H), 7.71 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 7.98 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.31 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 8.60 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 10.60 (s, 1H)

N-(3-クロロフェニル)-2-(2-シアノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-233)

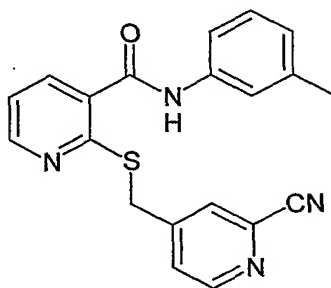


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.48 (s, 2H), 7.19 (ddd,  $J = 7.8, 1.9, 0.$

9 Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.89 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.02 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 8.59–8.64 (m, 2H), 10.65 (s, 1H)

2- (2-シアノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (3-メチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-234)

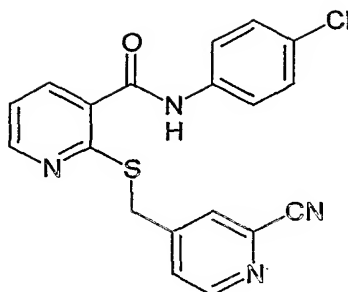


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.30 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 6.94 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.77 (dd,  $J = 5.1, 1.7$  Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 8.64 (dd,  $J = 5.1, 1.7$  Hz, 1H), 10.40 (s, 1H)

N- (4-クロロフェニル) -2- (2-シアノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-235)

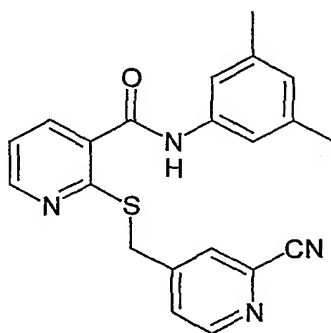




$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.47 (s, 2H), 7.31 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41–7.44 (m, 2H), 7.72–7.78 (m, 3H), 8.01 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.59–8.64 (m, 2H), 10.60 (s, 1H)

2-(2-シアノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-236)

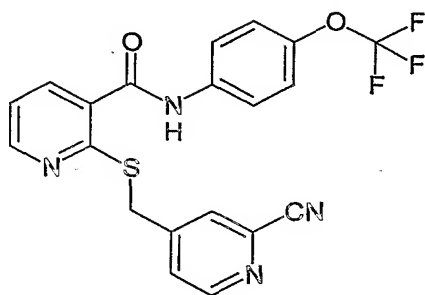


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.26 (s, 6H), 4.47 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.28–7.32 (m, 3H), 7.77 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.96 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.57 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.64 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 10.31 (s, 1H)

2-(2-シアノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメ

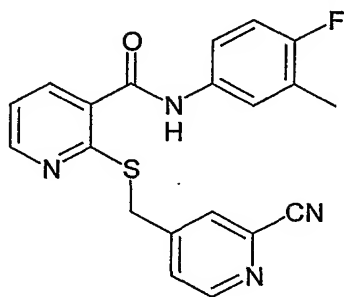
トキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-237)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.48 (s, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.77 (dd,  $J$  = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.81 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 8.02 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.64 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 10.66 (s, 1H)

2-(2-シアノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-238)

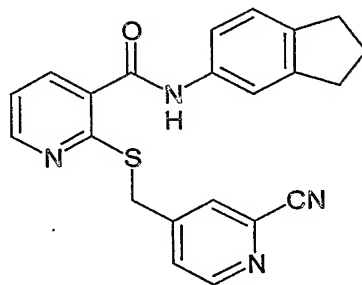


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.23 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 7.13 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.77 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H)

z, 1H), 8.63 (dd, J = 4.9, 0.7 Hz, 1H), 10.44 (s, 1H)

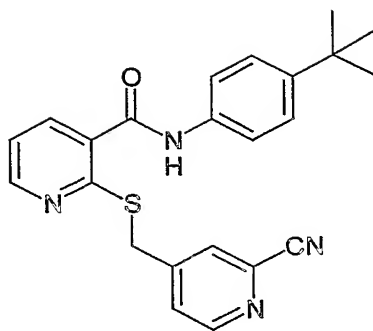
2-(2-シアノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(5-インダニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-239)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.01 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.81-2.87 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 5.0, 0.9 Hz, 1H), 10.34 (s, 1H)

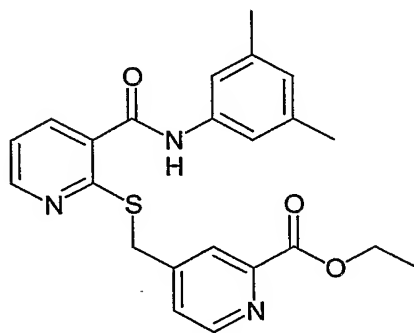
N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(2-シアノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-240)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  1.28 (s, 9H), 4.47 (s, 2H), 7.30 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 6.6, 2.0$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.77 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 8.63 (dd,  $J = 5.0, 0.6$  Hz, 1H), 10.40 (s, 1H)

2- (2-エトキシカルボニルピリジン-4-イルメチルチオ) -N-(3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-241)

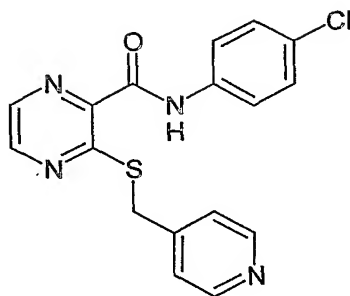


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.25 (s, 6H), 4.32 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.66 (dd,

$J = 4.9, 1.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ),  $7.94 \text{ (dd, } J = 7.6, 1.7 \text{ Hz}, 1\text{H})$ ,  $8.10 \text{ (d, } J = 1.0 \text{ Hz}, 1\text{H})$ ,  $8.56 - 8.59 \text{ (m, } 2\text{H})$ ,  $10.31 \text{ (s, } 1\text{H})$

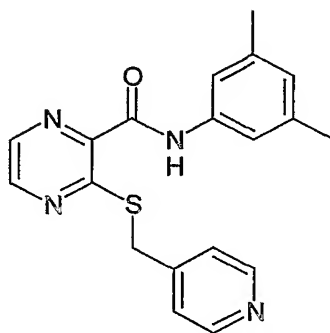
N-(4-クロロフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)ピラジン-2-カルボキサミド (化合物 1-242)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.39 (s, 2H), 7.41 (dd,  $J = 6.7, 2.1 \text{ Hz}$ , 2H), 7.43 (dd,  $J = 4.6, 1.5 \text{ Hz}$ , 2H), 7.86 (dd,  $J = 6.7, 2.1 \text{ Hz}$ , 2H), 8.47 (dd,  $J = 4.6, 1.5 \text{ Hz}$ , 2H), 8.50 (d,  $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 1H), 8.74 (d,  $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 1H), 10.84 (br s, 1H)

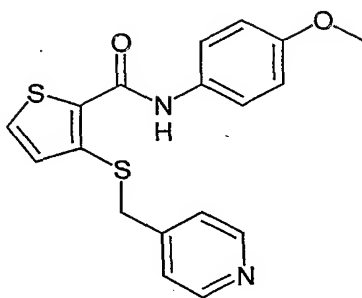
N-(3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)ピラジン-2-カルボキサミド (化合物 1-243)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.26 (s, 6H), 4.39 (s, 2H), 6.78 (s, 1H); 7.44 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.45 (s, 2H), 8.48 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 8.49 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 8.74 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 10.46 (br s, 1H)

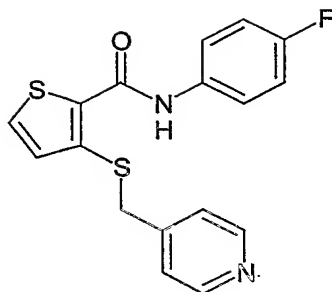
N-(4-メトキシフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド (化合物1-244)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  3.74 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 6.91 (dd,  $J$  = 6.8, 2.2 Hz, 2H), 7.23 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 7.53 (dd,  $J$  = 6.8, 2.2 Hz, 2H), 7.81 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 9.87 (s, 1H)

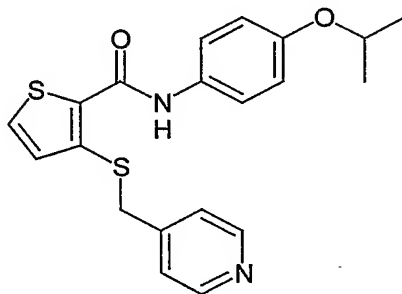
N-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド (化合物1-245)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.28 (s, 2H), 7.18 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.24 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 2H), 7.65 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.84 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.7, 1.5 Hz, 2H), 10.04 (s, 1H)

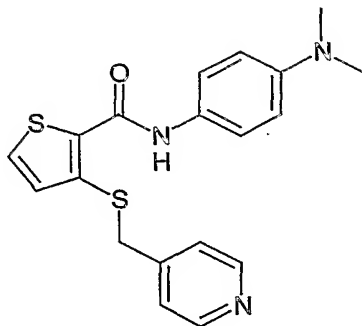
N-(4-イソプロポキシフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフ  
エン-2-カルボキサミド (化合物1-246)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.25 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 6H), 4.27 (s, 2H), 4.56 (m, 1H), 6.88 (dd,  $J$  = 7.0, 2.1 Hz, 2H), 7.22 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J$  = 4.5, 1.7 Hz, 2H), 7.50 (dd,  $J$  = 7.0, 2.1 Hz, 2H), 7.80 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.5, 1.7 Hz, 2H), 9.85 (s, 1H)

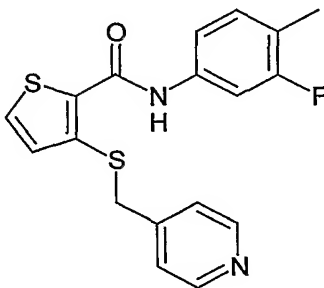
N-(4-ジメチルアミノフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物1-247)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.95 (s, 6H), 3.99 (s, 2H), 6.73 (dd,  $J = 6.8, 2.2$  Hz, 2H), 6.93 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 4.3, 1.7$  Hz, 2H), 7.42 (dd,  $J = 6.8, 2.2$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.47 (dd,  $J = 4.3, 1.7$  Hz, 2H), 9.69 (s, 1H)

N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物1-248)



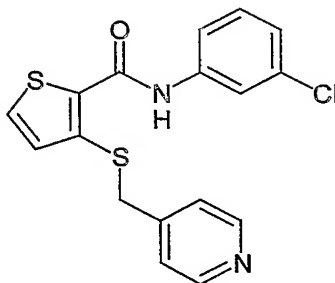
$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  2.19 (d,  $J = 1.6$  Hz, 3H), 4.28 (s, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.25 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.34 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 7.5



4 (dd,  $J = 12.2, 2.1$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 10.08 (s, 1H)

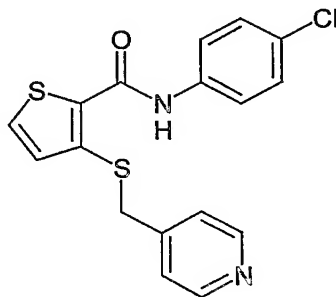
N-(3-クロロフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物 1-249)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.00 (s, 2H), 6.98 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 4.5, 1.6$  Hz, 2H), 7.12 (ddd,  $J = 8.1, 2.0, 0.9$  Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.42 (ddd,  $J = 8.1, 2.0, 0.9$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.64 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 9.90 (s, 1H)

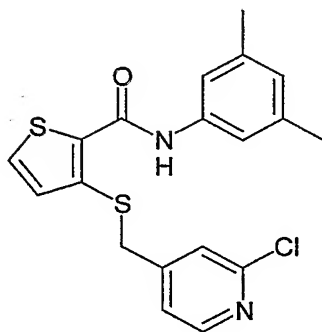
N-(4-クロロフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物 1-250)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  3.99 (s, 2H), 6.98–7.00 (m, 3H), 7.31 (dd,  $J$  = 6.9, 2.0 Hz, 2H), 7.48–7.50 (m, 3H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.4, 1.8 Hz, 2H), 9.87 (s, 1H)

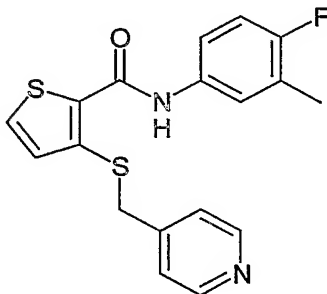
3-(2-クロロピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)チオフェン-2-カルボキサミド (化合物1-251)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.25 (s, 6H), 4.28 (s, 2H), 6.75 (d,  $J$  = 0.6 Hz, 1H), 7.23–7.25 (m, 3H), 7.32 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.45 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (m, 1H), 9.86 (s, 1H)

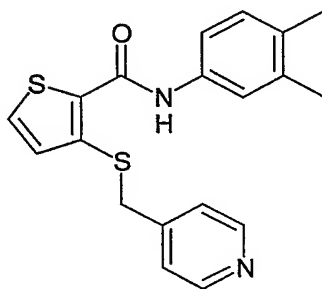
N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド (化合物1-252)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.23 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 7.10 (t,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.55 (dd,  $J$  = 7.0, 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 9.96 (s, 1H)

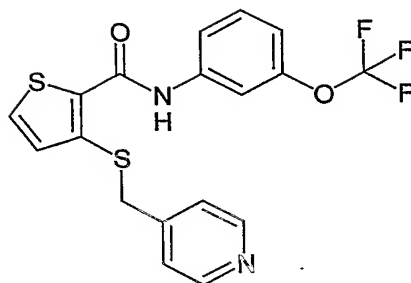
N-(3,4-ジメチルフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド (化合物1-253)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.18 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 7.08 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 7.35 (dd,  $J$  = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 9.84 (s, 1H)

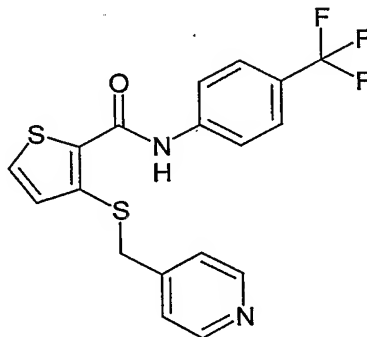
3-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(3-トリフルオロメトキシフェニル)チオフェン-2-カルボキサミド (化合物1-254)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  4.30 (s, 2H), 7.08 (dt,  $J = 8.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 7.46 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.63 (dt,  $J = 8.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.87 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 10.25 (s, 1H)

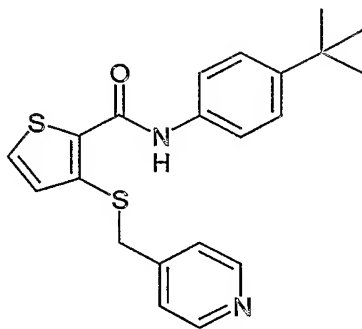
3-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)チオフェン-2-カルボキサミド (化合物1-255)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  4.01 (s, 2H), 7.00 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.45 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 10.03 (s, 1H)

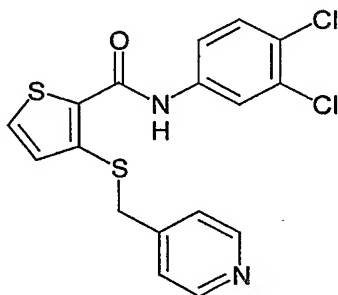
N-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物1-256)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.27 (s, 9H), 4.28 (s, 2H), 7.23 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 7.35 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.82 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 9.93 (s, 1H)

N-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物1-257)

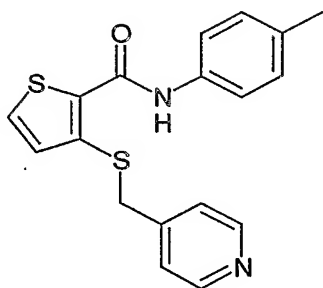


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.30 (s, 2H), 7.26 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.59 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J$  = 8.9, 2.1 Hz, 1H)

), 7.87 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 10.24 (s, 1H)

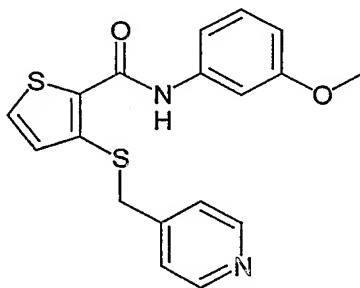
N-(4-メチルフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物1-258)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.27 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.82 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 9.91 (s, 1H)

N-(3-メトキシフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物1-259)

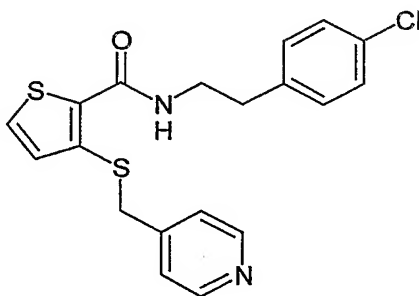


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  3.75 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 6.68 (ddd,  $J =$

7.6, 2.4, 1.5 Hz, 1H), 7.19–7.23 (m, 2H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 2.4, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 9.97 (s, 1H)

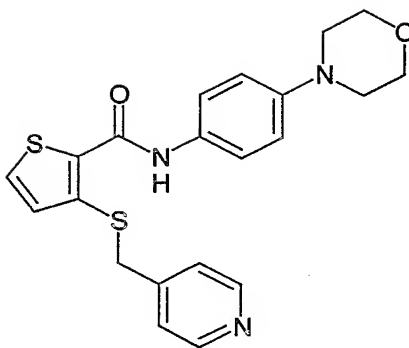
N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド (化合物1-260)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.79 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.41 (td, J = 7.0, 5.5 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 7.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 6.4, 2.1 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 2H)

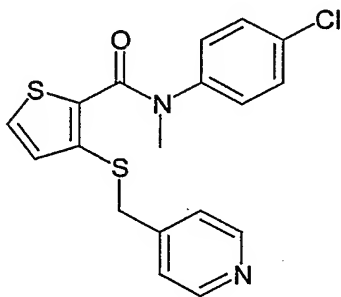
N-(4-モルホリノフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド (化合物1-261)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  3.07 (t,  $J = 4.9$  Hz, 4H), 3.74 (t,  $J = 4.9$  Hz, 4H), 4.27 (s, 2H), 6.92 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 7.80 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 9.81 (s, 1H)

N-(4-クロロフェニル)-N-メチル-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド (化合物1-262)

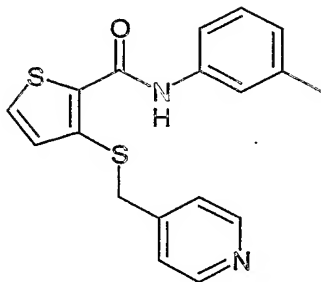


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  3.42 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 6.67 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 4H), 8.52 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H)



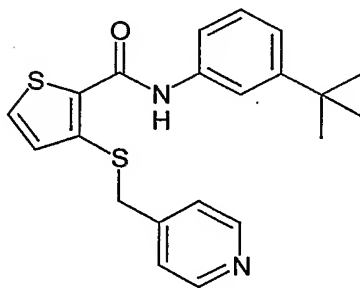
N-(3-メチルフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物1-263)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.30 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 6.92 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.33 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 9.92 (s, 1H)

N-(3-tert-ブチルフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物1-264)

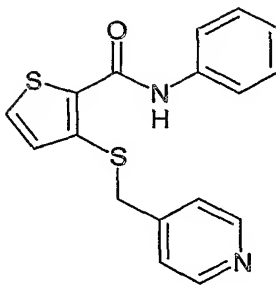


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.28 (s, 9H), 4.28 (s, 2H), 7.13 (ddd,  $J$  = 8.0, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.34 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 7.49 (ddd,  $J$  = 8.0, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.3,

1.5 Hz, 2H), 9.93 (s, 1H)

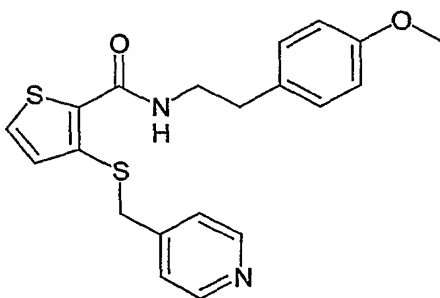
N-フェニル-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド (化合物1-265)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.28 (s, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.24 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 4H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 10.00 (s, 1H)

N-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド (化合物1-266)

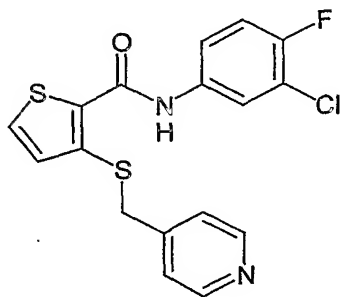


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.72 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 3.35-3.40 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 6.86 (dd,  $J$  = 6.6, 1.9 Hz, 2H), 7.14-7.16 (m, 3H), 7.27 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.71 (d,  $J$  = 5.

1 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 2H)

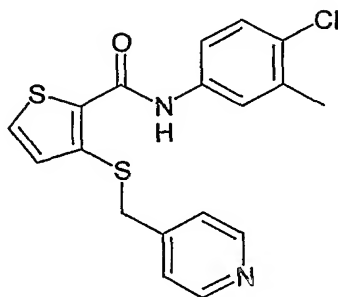
N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物1-267)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.29 (s, 2H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.86 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 10.17 (s, 1H)

N-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物1-268)

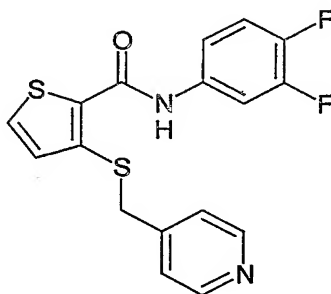


$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.32 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 7.24 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 3H), 7.50 (dd, J =

8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H), 10.04 (s, 1H)

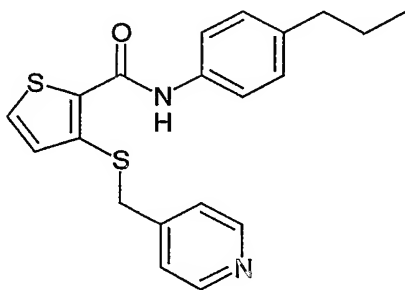
N-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物1-269)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.29 (s, 2H), 7.25 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.86 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 10.18 (s, 1H)

N-(4-n-プロピルフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物1-270)

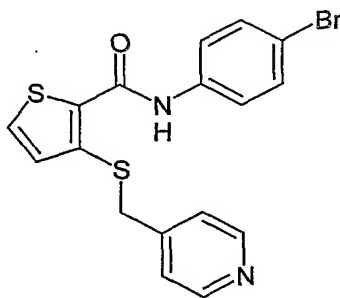


$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  0.89 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.55-1.60 (m,

2 H), 2.49–2.51 (m, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 2 H), 7.51–7.53 (m, 2 H), 7.82 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.45 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 2 H), 9.93 (s, 1 H)

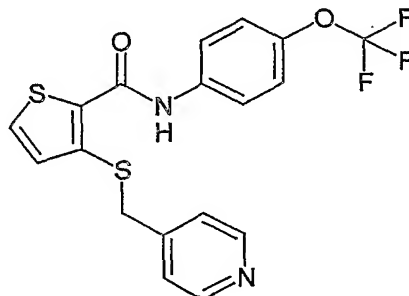
N-(4-ブロモフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド (化合物 1-272)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.29 (s, 2 H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 2 H), 7.52 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2 H), 7.62 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2 H), 7.85 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.46 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 2 H), 10.12 (s, 1 H)

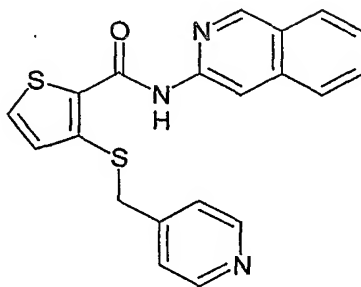
3-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)チオフェン-2-カルボキサミド (化合物 1-273)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  4.29 (s, 2H), 7.25 (d,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.34–7.36 (m, 4H), 7.73–7.77 (m, 2H), 7.85 (d,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ , 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.4, 1.5 \text{ Hz}$ , 2H), 10.18 (s, 1H)

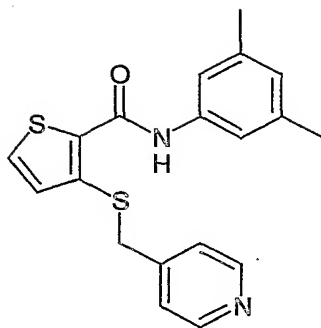
N-(3-イソキノリル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物1-274)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  4.34 (s, 2H), 7.28–7.31 (m, 3H), 7.58 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.92–7.96 (m, 2H), 8.10 (d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 1H), 8.39 (dd,  $J = 4.2, 1.5 \text{ Hz}$ , 2H), 8.47 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.58 (s, 1H)

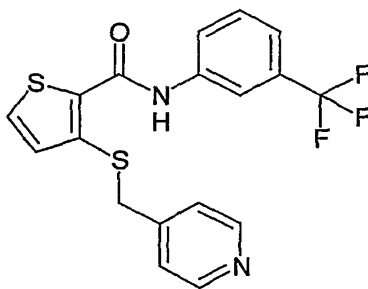
N-(3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物1-275)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  2.25 (s, 6H), 4.28 (s, 2H), 6.74 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 0.7$  Hz, 2H), 7.33 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 7.82 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 9.85 (s, 1H)

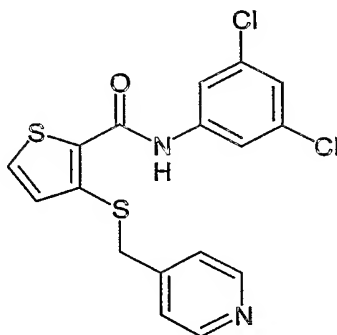
3-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)チオフェン-2-カルボキサミド (化合物1-276)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  4.02 (s, 2H), 7.00 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.54 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 10.00 (br s, 1H)

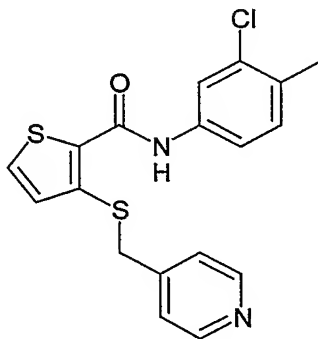
N- (3, 5-ジクロロフェニル) -3- (4-ピリジルメチルチオ) チオフェン-2-カルボキサミド (化合物1-277)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  4.01 (s, 2H), 6.99–7.01 (m, 3H), 7.25–7.26 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.54 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.48–8.49 (m, 2H), 9.93 (br s, 1H)

N- (3-クロロ-4-メチルフェニル) -3- (4-ピリジルメチルチオ) チオフェン-2-カルボキサミド (化合物1-278)



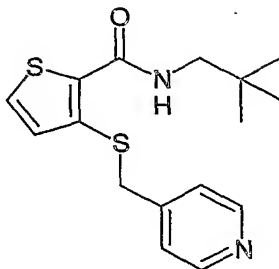
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  2.29 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 7.25 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 7.47 (dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.4,$



1.5 Hz, 2H), 10.07 (s, 1H)

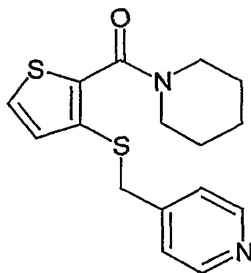
N-(2,2-ジメチルプロピル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物1-279)



<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 0.95 (s, 9H), 3.18 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 6.89 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 8.51 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 2H)

2-(ピペリジン-1-イル)カルボニル-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン (化合物1-280)

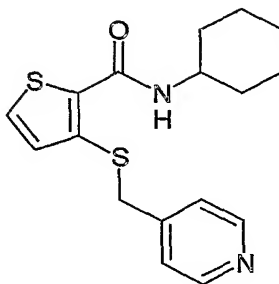


<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.66-1.69 (m, 6H), 3.47-3.50 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 6.71 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 5.0

H z, 1 H), 8.49 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 2 H)

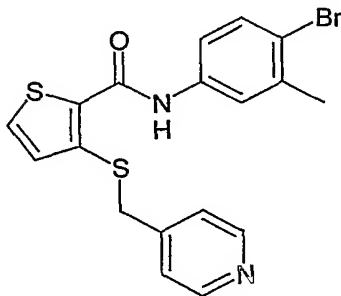
N-シクロヘキシル-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物1-281)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.19–1.29 (m, 4 H), 1.37–1.46 (m, 2 H), 1.59–1.63 (m, 2 H), 1.67–1.72 (m, 2 H), 3.93 (m, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 6.89 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.02 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 2 H), 7.39 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 8.51 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 2 H)

N-(4-ブromo-3-メチルフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物1-282)

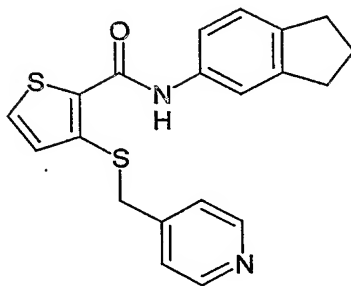


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.40 (s, 3 H), 4.00 (s, 2 H), 6.98 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 2 H),

7.25 (dd,  $J = 8.6, 2.4$  Hz, 1H), 7.47–7.51 (m, 3H), 8.47 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H), 9.82 (br s, 1H)

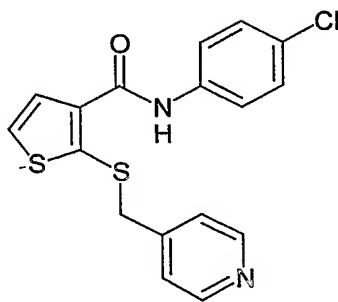
N-(5-インダニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド (化合物1-283)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.98–2.05 (m, 2H), 2.82–2.85 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 7.16 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.32–7.34 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.81 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.45–8.46 (m, 2H), 9.89 (s, 1H).

N-(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)チオフェン-3-カルボキサミド (化合物1-284)

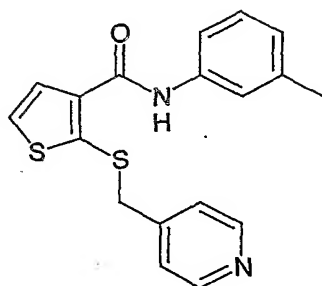


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.25 (s, 2H), 7.34 (dd,  $J = 4.4, 1.6$  Hz,

2H), 7.40 (dd,  $J = 6.9, 2.2$  Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.74 (dd,  $J = 6.9, 2.2$  Hz, 2H), 8.48 (dd,  $J = 4.4, 1.6$  Hz, 2H), 10.10 (s, 1H)

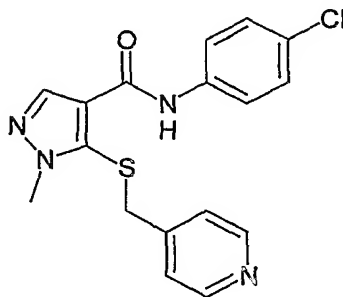
N-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-3-カルボキサミド (化合物1-285)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.30 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 6.91 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.21 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.54-7.56 (m, 3H), 8.48 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H), 9.91 (s, 1H)

N-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5-(4-ピリジルメチルチオ)ピラゾール-4-カルボキサミド (化合物1-286)

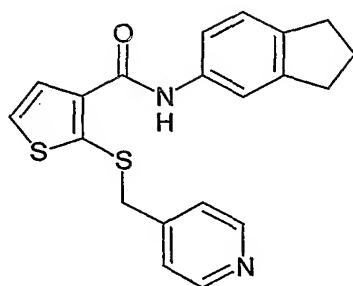


$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, CDCl $_3$ )

$\delta$  3.65 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 6.92 (dd,  $J =$

4. 4, 1. 5 Hz, 2H), 7. 32 (dd,  $J = 7. 1, 1. 7$  Hz, 2H), 7. 52 (dd,  $J = 7. 1, 1. 7$  Hz, 2H), 8. 12 (s, 1H), 8. 47 (dd,  $J = 4. 4, 1. 5$  Hz, 2H), 8. 86 (s, 1H)

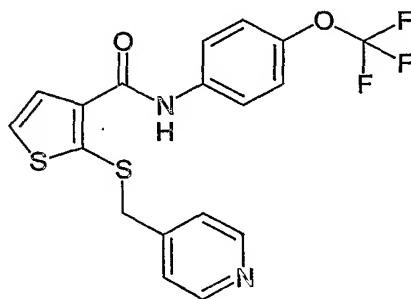
N-(5-インダニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-3-カルボキサミド (化合物1-287)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1. 99-2. 05 (m, 2H), 2. 81-2. 87 (m, 4H), 4. 24 (s, 2H), 7. 17 (d,  $J = 7. 9$  Hz, 1H), 7. 33-7. 34 (m, 2H), 7. 40 (d,  $J = 7. 9$  Hz, 1H), 7. 54 (s, 2H), 7. 61 (s, 1H), 8. 47-8. 48 (m, 2H), 9. 87 (br s, 1H)

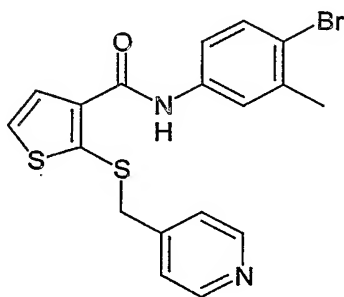
2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)チオフエン-3-カルボキサミド (化合物1-288)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.25 (s, 2H), 7.34–7.36 (m, 4H), 7.56 (s, 2H), 7.81 (dt,  $J$  = 9.8, 2.7 Hz, 2H), 8.48 (dd,  $J$  = 4.6, 1.8 Hz, 2H), 10.16 (s, 1H)

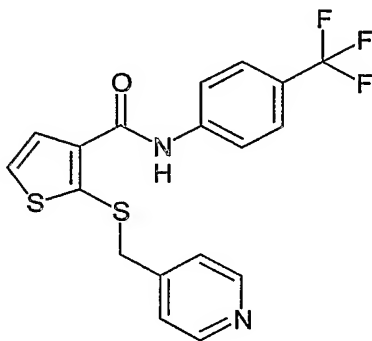
N-(4-ブロモ-3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-3-カルボキサミド (化合物1-289)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.34 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.34 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.49 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 10.02 (s, 1H)

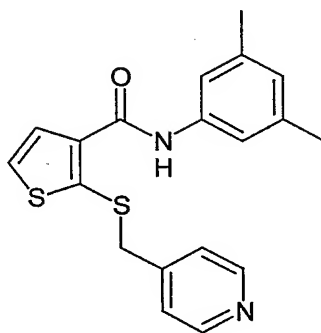
2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)チオフエン-3-カルボキサミド (化合物1-290)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  4.01 (s, 2H), 6.98 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.44 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 9.43 (s, 1H)

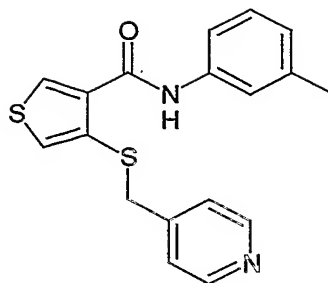
N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-3-カルボキサミド (化合物1-291)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  2.26 (s, 6H), 4.24 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.32-7.35 (m, 4H), 7.53 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.48-8.49 (m, 2H), 9.82 (s, 1H)

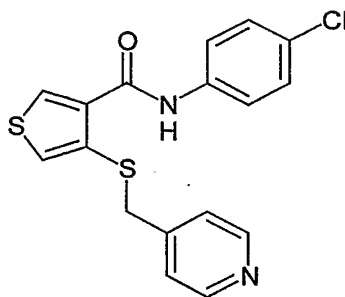
N-(3-メチルフェニル)-4-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-3-カルボキサミド (化合物1-292)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.30 (s, 3H), 4.19 (s, 2H), 6.91 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.21 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J$  = 4.5, 1.5 Hz, 2H), 7.47 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.29 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 8.48 (dd,  $J$  = 4.5, 1.5 Hz, 2H), 10.10 (s, 1H)

N-(4-クロロフェニル)-4-(4-ピリジルメチルチオ)チオフェン-3-カルボキサミド (化合物1-293)

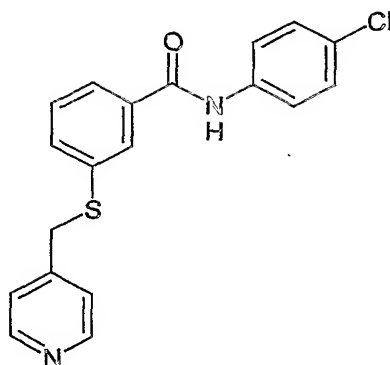


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.25 (s, 2H), 6.91 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J$  = 4.7, 1.7 Hz, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.54-7.56 (m, 3H), 8.48 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 9.90 (s, 1H)



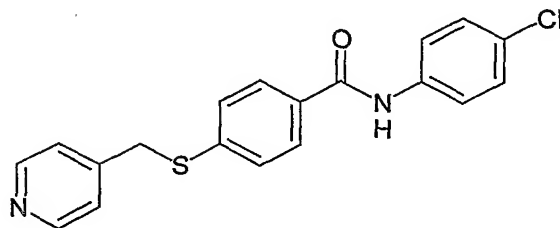
N-(4-クロロフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-294)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.36 (s, 2H), 7.37 (dd,  $J$  = 4.3, 1.8 Hz, 2H), 7.42 (dd,  $J$  = 6.7, 2.2 Hz, 2H), 7.46 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (ddd,  $J$  = 8.0, 1.8, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (ddd,  $J$  = 8.0, 1.8, 1.2 Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J$  = 6.7, 2.2 Hz, 2H), 7.88 (m, 1H), 8.48 (dd,  $J$  = 4.3, 1.8 Hz, 2H), 10.37 (s, 1H)

N-(4-クロロフェニル)-4-(4-ピリジルメチルチオ)ベンザミド (化合物1-295)

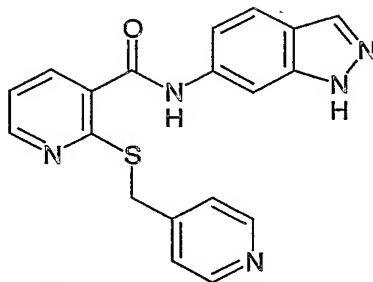


$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.40 (s, 2H), 7.37-7.48 (m, 6H), 7.79 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.86 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 8.49 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 10.29 (s,

1 H)

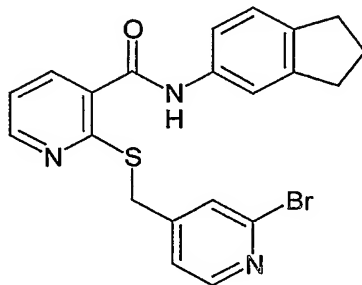
N- (インダゾール-6-イル) -2- (4-ピリジルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-296)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.24 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 7.70 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.60 (s, 1H), 12.95 (s, 1H)

2- (2-ブロモピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (5-インダニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-297)

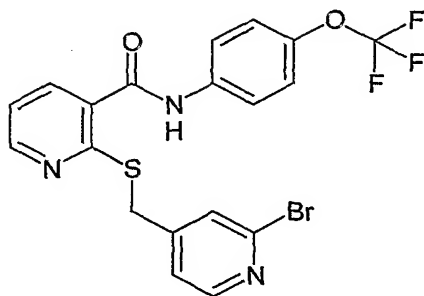


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.00-2.09 (m, 2H), 2.80-2.87 (m, 4H), 4.41 (s, 2H), 7.18 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (

d,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.95 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 10.36 (s, 1H)

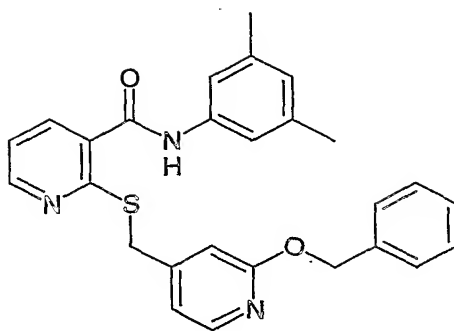
2- (2-プロモピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-298)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.42 (s, 2H), 7.32 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.47 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 8.00 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.60 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 10.68 (s, 1H)

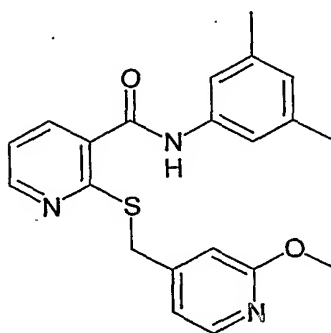
2- (2-ベンジルオキシピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-299)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.31 (s, 6H), 4.42 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.94 (dd,  $J = 5.2, 1.5$  Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.26–7.28 (m, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J = 8.6, 7.0$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.87 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.52 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メトキシピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-300)

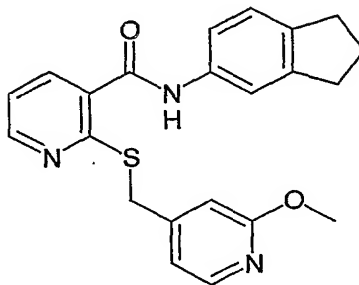


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  2.25 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.81 (d,  $J = 0.5$  Hz, 1H), 6.99 (

dd,  $J = 5.2, 1.5$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.92 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 10.31 (s, 1H)

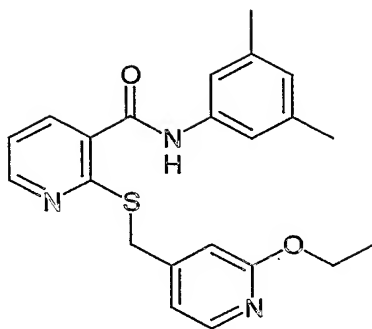
N-(5-インダニル)-2-(2-メトキシピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-301)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.99-2.03 (m, 2H), 2.81-2.85 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 6.81 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J = 5.2, 1.5$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 7.7, 4.8$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.92 (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J = 5.2, 0.5$  Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J = 4.8, 1.5$  Hz, 1H), 10.34 (s, 1H)

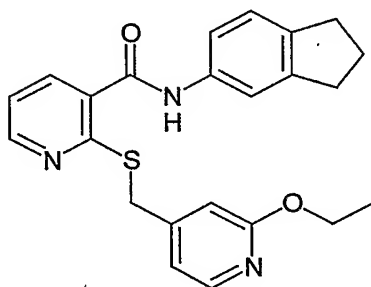
N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-エトキシピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-302)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.27 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 2.25 (s, 6H), 4.22–4.27 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.97 (dd,  $J$  = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.92 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 10.31 (s, 1H)

2-(2-エトキシピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(5-インダニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-303)

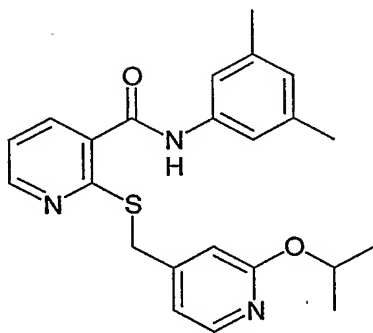


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.27 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.98–2.04 (m, 2H), 2.80–2.86 (m, 4H), 4.25 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.97 (dd,  $J$  = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 7.9 Hz

, 1H), 7.28 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.92 (dd,  $J = 7.6; 1.7$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 10.34 (s, 1H)

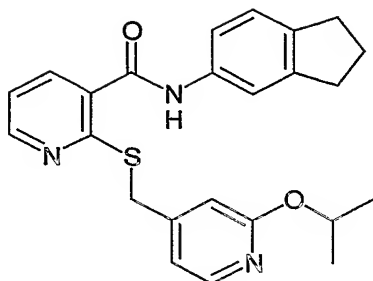
N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-イソプロポキシピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-304)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.25 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H), 2.25 (s, 6H), 4.36 (s, 2H), 5.20 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.94 (dd,  $J = 5.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.92 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 10.31 (s, 1H)

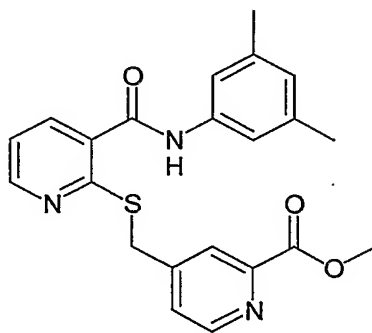
N-(5-インダニル)-2-(2-イソプロポキシピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-305)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.24 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 6H), 1.98–2.04 (m, 2H), 2.80–2.86 (m, 4H), 4.36 (s, 2H), 5.19 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.94 (dd,  $J$  = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.93 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.34 (s, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メトキシカルボニルピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-306)



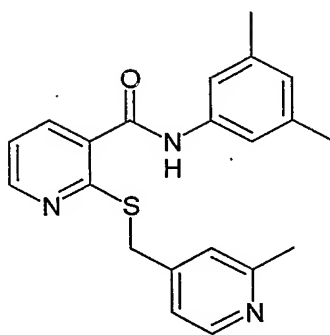
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.25 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.66 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H)



), 7.93 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 8.55–8.60 (m, 2H), 10.30 (s, 1H)

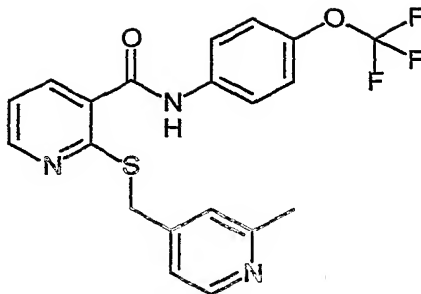
N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチルピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-307)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.25 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.19 (dd,  $J = 5.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.28 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.92 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 8.31 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 10.31 (s, 1H)

2-(2-メチルピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-308)

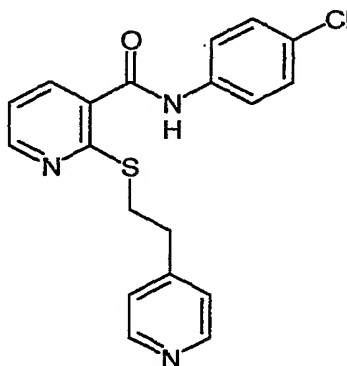


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  2.41 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.31 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.81 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.98 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.31 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.61 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 10.66 (s, 1H)

## 実施例 2

N-(4-クロロフェニル)-2-[2-(4-ピリジル)エチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 2-1)



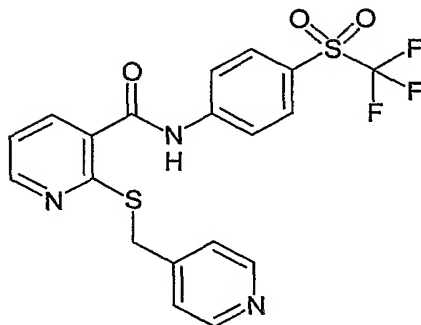
氷冷下、60%水素化ナトリウム (35mg、0.88mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1mL) 懸濁液に4-ピリジンエタンチオール (104mg、0.75mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.5mL) 溶液と2-クロロ-N-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (200mg、0.75mmol、参考化合物 2-1) のN,N-ジメチルホルムアミド

ミド (1.5 mL) 溶液を順次加えた。反応溶液を室温で2時間攪拌した後、酢酸エチル (40 mL) を加えた。酢酸エチル層を水 (40 mL)、飽和食塩水 (40 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。析出した固体をろ取し、ジエチルエーテル：酢酸エチル (3 : 1) で洗浄した。その固体を減圧下で乾燥させることにより、標的化合物 240 mg を白色固体として得た (収率 88%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.95 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 3.43 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.25–7.31 (m, 3H), 7.42 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.94 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.46 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 8.61 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 10.59 (s, 1H)

2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメチルスルフォニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 2-2)



窒素雰囲気下、2-クロロ-N-(4-トリフルオロメチルスルフォニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (0.65 g, 1.8 mmol, 参考化合物 2-2) のエタノール (10 mL) 溶液に4-ピリジンメタンチオール塩酸塩 (0.32 g, 2.0 mmol) と炭酸カリウム (0.63 g, 4.5 mmol) を加え、65℃で8時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (100 mL) で希釈

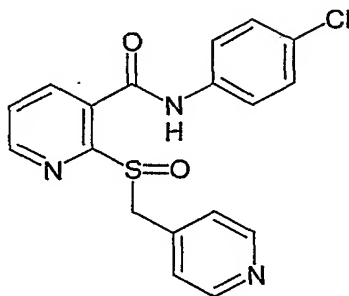
し、酢酸エチル層を飽和重曹水（100 mL）、飽和食塩水（100 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標的化合物 0.29 g を白色固体として得た。（収率 37 %）

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.44 (s, 2H), 7.34 (dd,  $J$  = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 4.6, 1.6 Hz, 2H), 8.07 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 4H), 8.45 (dd,  $J$  = 4.6, 1.6 Hz, 2H), 8.64 (dd,  $J$  = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 11.19 (s, 1H)

### 実施例 3

N-(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルスルフィニル)ピリジン-3-カルボキサミド（化合物 3-1）



氷冷下、N-(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド（300 mg、0.84 mmol、化合物 1-1）のクロロホルム（18 mL）溶液にm-クロロ過安息香酸（65 %、160 mg、0.60 mmol）のクロロホルム（2 mL）溶液を加え、これを室温で2時間攪拌した。反応溶液中に析出した固体をろ取した後、減圧下で乾燥し、標的化合物 220 mg を淡黄色固体として得た（収率 69 %）。

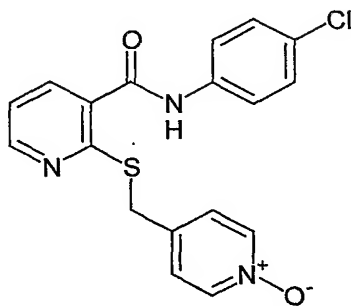
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.25 (d,  $J$  = 12.5 Hz, 1H), 4.50 (d,  $J$  =

12.5 Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.32 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 8.51 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 8.87 (m, 1H), 10.80 (s, 1H)

#### 実施例 4

N-(4-クロロフェニル)-2-(1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-1)



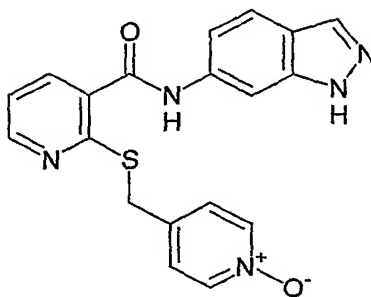
2-(1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸 (124 mg, 0.47 mmol, 参考化合物 4-1) と 4-クロロアニリン (72 mg, 0.56 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液に N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.16 mL, 0.92 mmol) と O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラウロニウムヘキサフルオロフォスフェート (212 mg, 0.56 mmol) を加え、これを室温で 15 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (30 mL) を加え、酢酸エチル層を飽和重曹水 (50 mL) と飽和食塩水 (50 mL) で各 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、析出した固体をろ取した後、ジエチルエーテル：酢酸エチル (5 : 1) で洗浄した。この固体を減圧下、50 °C で乾燥し、標的化合物 113 mg を褐色固体として得た (収率 65%)。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.38 (s, 2H), 7.30 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41–7.44 (m, 4H), 7.72 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.98 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.09 (dd,  $J$  = 5.2, 1.8 Hz, 2H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.6 (s, 1H)

実施例 4 と同様に以下の化合物 4-2 ~ 11 を得た。

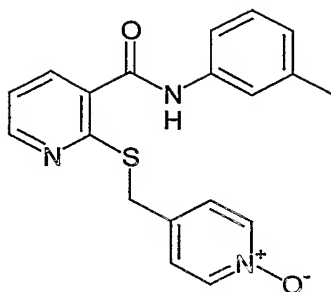
N-(6-インダゾリル)-2-(1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ)  
ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-2)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.39 (s, 2H), 7.24 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.42 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 7.70 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.97–8.01 (m, 2H), 8.01 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 10.60 (s, 1H), 12.97 (s, 1H)

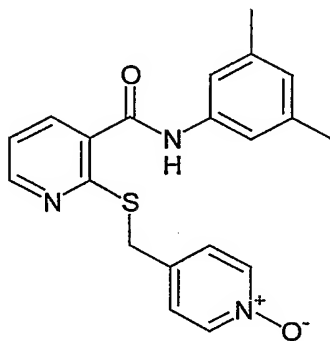
N-(3-メチルフェニル)-2-(1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ)  
ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-3)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.30 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 6.93 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.20–7.31 (m, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.95 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.09 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 8.59 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.38 (s, 1H)

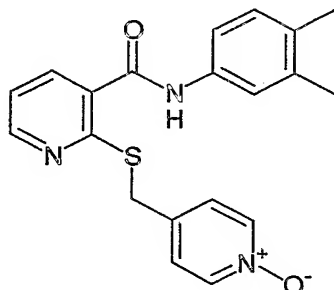
N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-4)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.25 (s, 6H), 4.38 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.27–7.34 (m, 3H), 7.40–7.42 (m, 2H), 7.93 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.09 (dd,  $J$  = 5.1, 2.0 Hz, 2H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H)

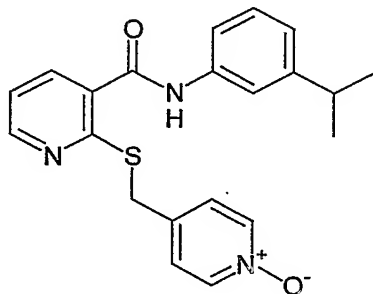
N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-(1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-5)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.19 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 7.09 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.41 (dd,  $J$  = 7.3, 2.0 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.94 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.09 (dd,  $J$  = 4.9, 2.0 Hz, 2H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.29 (s, 1H)

N-(3-イソプロピルフェニル)-2-(1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-6)



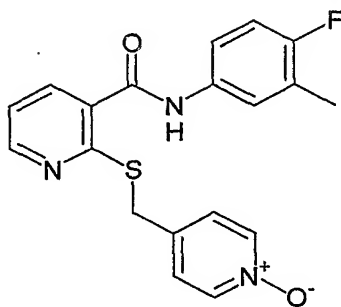
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.20 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H), 2.87 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 7.00 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.24 -



7.31 (m, 2H), 7.41 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.96 (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 8.59 (dd,  $J = 4.8, 1.5$  Hz, 1H), 10.39 (s, 1H)

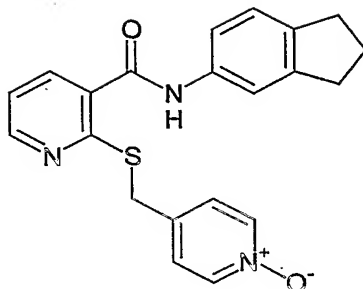
N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-(1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-7)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.23 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 7.12 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 7.7, 4.9$  Hz, 1H); 7.41 (dd,  $J = 5.2, 1.8$  Hz, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.95 (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H), 8.09 (dd,  $J = 5.2, 2.7$  Hz, 2H), 8.59 (dd;  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 10.43 (s, 1H)

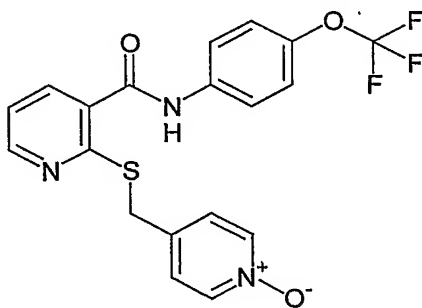
N-(5-インダニル)-2-(1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-8)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.98–2.03 (m, 2H), 2.80–2.89 (m, 4H), 4.37 (s, 2H), 7.18 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.93 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.09 (dd,  $J$  = 5.2, 2.1 Hz, 2H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H)

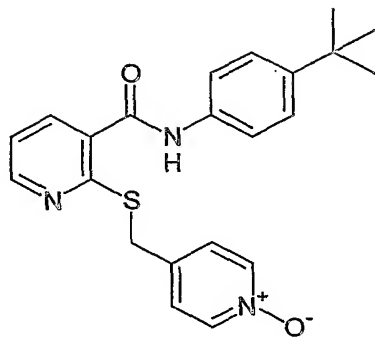
2-(1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-9)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.39 (s, 2H), 7.31 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.36–7.38 (m, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 7.79–7.81 (m, 2H), 7.99 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.09 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.66 (s, 1H)

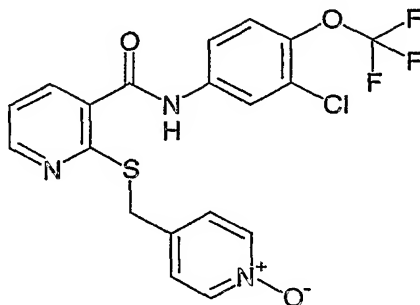
N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-10)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  1.27 (s, 9H), 4.38 (s, 2H), 7.29 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J = 6.8, 2.0$  Hz, 2H), 7.41 (dd,  $J = 5.2, 2.1$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.94 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 8.09 (dd,  $J = 5.2, 2.1$  Hz, 2H), 8.58 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 10.38 (s, 1H)

N-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-2-(1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-11)

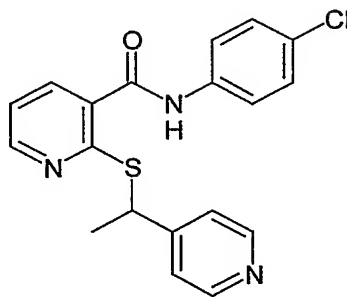


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  4.40 (s, 2H), 7.15 (dd,  $J = 7.6, 4.8$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.56 (dd,  $J = 8.1, 2.6$  Hz, 1H), 7.91 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.92–7.98 (m, 4H), 8.52 (dd,  $J = 4.8, 1.8$  Hz, 1H), 8.63 (s, 1H)

#### 実施例 5

N-(4-クロロフェニル)-2-[1-(4-ピリジル)エチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 5-1)



2-[1-(4-ピリジル)エチルチオ]ピリジン-3-カルボン酸 (200 mg、0.77 mmol、参考化合物 5-1) と 4-クロロアニリン (110 mg、0.85 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.29 mL、1.7 mmol) と O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラウロニウムヘキサフルオロフォスフェート (330 mg、0.87 mmol) を加え、室温で 13 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (30 mL) を加え、酢酸エチル層を飽和重曹水 (30 mL) と飽和食塩水 (30 mL) で各 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標的化合物 41 mg を無色固体として得た (収率 14%)。

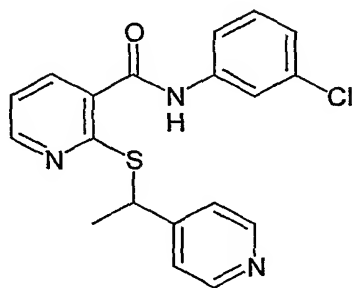
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.63 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 5.16 (q,  $J = 7.$

1 Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J = 7.6, 4.6$  Hz, 1H), 7.40–7.43 (m, 2H), 7.46 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 7.72 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.93 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.47 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 8.57 (dd,  $J = 4.6, 1.8$  Hz, 1H), 10.60 (s, 1H)

実施例 5 と同様に以下の化合物 5-2 を得た。

N-(3-クロロフェニル)-2-[1-(4-ピリジル)エチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 5-2)



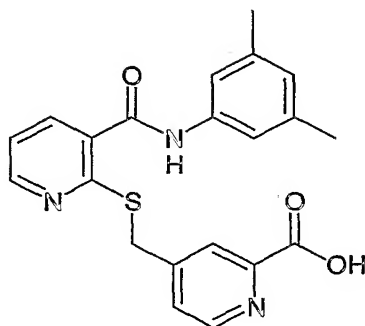
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.63 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 5.16 (q,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.18 (ddd,  $J = 8.1, 2.1, 0.9$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 7.8, 4.9$  Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.46 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 7.57 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.94 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 8.47 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 8.58 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 10.60 (s, 1H)

実施例 6

2-(2-カルボキシピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチ

ルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 6-1)



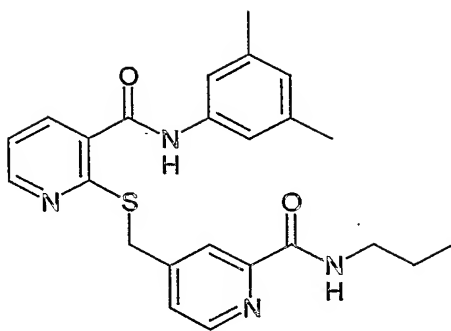
N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-((2-エトキシカルボニルピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (95 mg、0.22 mmol、化合物 1-241) のメタノール (2 mL) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応溶液に 1 N 塩酸 (1 mL) を加え、酢酸エチル (35 mL) で希釈した。反応溶液を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、得られた固体をろ取した。ジエチルエーテルで洗浄した後、減圧下、50 °C で乾燥し、標的化合物 74 mg を橙色固体として得た (収率 84%)。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.25 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.64 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J$  = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.09 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 8.56-8.59 (m, 2H), 10.31 (s, 1H), 12.50-13.50 (br s, 1H)

#### 実施例 7

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-((2-n-プロピルアミノカルボニルピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 7-1)



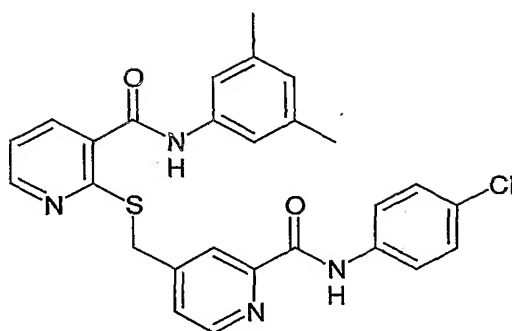
室温で2-(2-カルボキシピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(42mg、0.11mmol、化合物6-1)とn-プロピルアミン(34 $\mu$ L、0.41mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(40 $\mu$ L、0.23mmol)とO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラウロニウムヘキサフルオロフォスフェート(51mg、0.14mmol)を加え、これを40℃で3時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル(20mL)で希釈し、酢酸エチル層を飽和重曹水(40mL)と飽和食塩水(30mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄した。この固体を減圧下、50℃で乾燥し、標的化合物21mgを白色固体として得た。(収率46%)

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  0.85 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.48-1.56 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 3.20-3.25 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.60 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J$  = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 8.51 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 8.56 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.71 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 10.31 (s, 1H)

実施例 7 と同様に以下の化合物 7-2 ~ 4 を得た。

2- [2- (4-クロロフェニルアミノカルボニル) ピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 7-2)

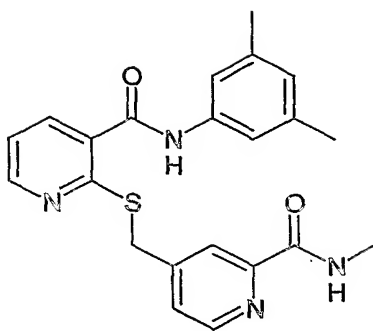


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  2.25 (s, 6H), 4.55 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.29 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.70 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 7.92-7.96 (m, 3H), 8.20 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 8.62 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 10.32 (s, 1H), 10.75 (s, 1H)

N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- (2-メチルアミノカルボニルピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 7-3)

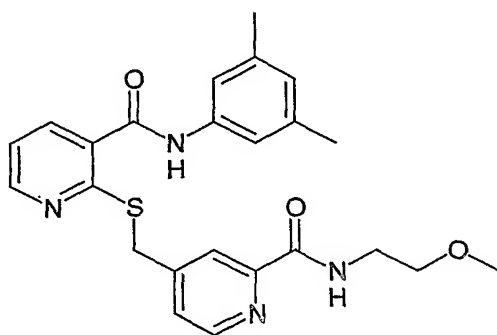




$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.25 (s, 6H), 2.79 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.28 (dd,  $J = 7.5$ , 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.50 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.56 (dd,  $J = 4.9$ , 1.7 Hz, 1H), 8.71 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 10.32 (s, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(2-メトキシエチルアミノカルボニル)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド (化合物7-4)



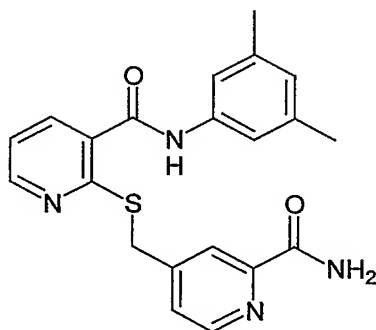
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.25 (s, 6H), 3.25 (s, 3H), 3.44-3.45 (m, 4H), 4.51 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.28 (dd,  $J$

= 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.61 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.32 (s, 1H)

#### 実施例 8

2-(2-カルバモイルピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 8-1)



2-カルバモイル-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン (101 mg, 0.66 mmol, 参考化合物 13-1) の塩化メチレン (3 mL) 溶液にトリフェニルホスフィン (200 mg, 0.76 mmol) と四臭化炭素 (273 mg, 0.82 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。減圧下で反応溶液の溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-ブロモメチル-2-カルバモイルピリジンを得た。室温で、このブロモ体と N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-チオピリドン-3-カルボキサミド (103 mg, 0.40 mmol, 参考化合物 18-1) の N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液にトリエチルアミン (134  $\mu$ L, 0.96 mmol) を滴下し、15 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、酢酸エチル層を飽和重曹水 (100 mL) と飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣をシリ

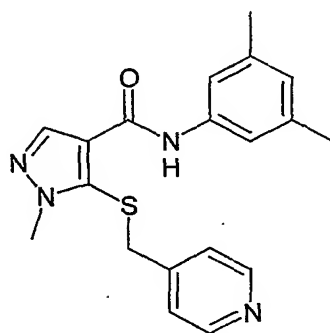
カゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標的化合物 40 mg を白色固体として得た。(収率 16%)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.25 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.59–7.61 (m, 2H), 7.93 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.07 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 8.51 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.56 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.32 (s, 1H)

#### 実施例 9

N-(3,5-ジメチルフェニル)-1-メチル-5-(4-ピリジルメチルチオ)ピラゾール-4-カルボキサミド (化合物 9-1)



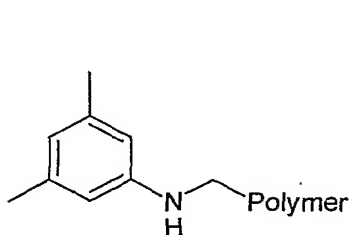
4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチリルアミノメチルポリスチレン (100 mg, 0.055 mmol) をオルトギ酸エチル (3.0 mL) の無水 N,N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 溶液で膨潤させた。そこへ 3,5-ジメチルアニリン (130 mg, 1.1 mmol) と酢酸 (0.033 mL) を加え、室温で 14 時間振とうした。反応液に水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (63 mg, 0.29 mmol) を加え、さらにこの反応液を室温で 14 時間振とうした。反応液をろ過した後、このポリスチレン樹脂をメタノールとクロロホルム (各 6.0 mL) で交互に 3 回洗浄し、さらにジエチルエーテ

ル (6.0 mL) で洗浄して、減圧下で乾燥しアミン誘導化ポリスチレン樹脂 (I) を得た。

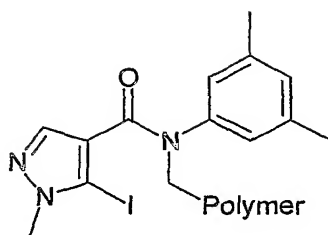
別途、5-ヨード-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸エチル (参考化合物 15-2) を加水分解して得た5-ヨード-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸 (150 mg, 0.58 mmol) と塩化オキザリル (0.053 mL, 0.61 mmol) を50℃で1時間攪拌して調製した塩化5-ヨード-1-メチルピラゾール-4-カルボニルの無水塩化メチレン溶液 (3.3 mL) にN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.51 mL, 2.9 mmol) とアミン誘導化ポリスチレン樹脂 (I) を加え、室温で19時間振とうした。反応液をろ過した後、ポリスチレン樹脂をメタノールとクロロホルム (各6.0 mL) で交互に4回洗浄し、さらにジエチルエーテル (6.0 mL) で洗浄して減圧下で乾燥しアミド誘導化ポリスチレン樹脂 (II) を得た。この樹脂 (II) とトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (160 mg, 0.17 mmol)、1, 1-ビスジフェニルホスフィノフェロセン (400 mg, 0.73 mmol) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.60 mL, 3.3 mmol) をN, N-ジメチルアセトアミド (5.0 mL) に懸濁させた。この懸濁液を凍結、減圧、融解を2回繰り返すことにより溶媒中の溶存酸素を除いた後、4-ピリジンメタンチオール塩酸塩 (0.40 g, 2.70 mmol) を加え、反応液をアルゴン雰囲気下60℃で24時間攪拌した。反応液をろ過し、得られた樹脂をN, N-ジメチルホルムアミド (6.0 mL) で2回、メタノールとクロロホルム (各6.0 mL) で交互に3回洗浄し、さらにジエチルエーテル (6.0 mL) で洗浄して減圧下で乾燥した。この樹脂に20%トリフルオロ酢酸の塩化メチレン溶液 (5.0 mL) を加え30分間室温で振とうさせた後、ポリスチレン樹脂をろ去した。塩化メチレン (4.0 mL) で希釈した後、飽和重曹水を加えpH 7とした。塩化メチレン層を減圧下、濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物7.0 mgを黄色固体として得た (収率36%)。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.33 (s, 6H), 3.59 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 6.80 (s, 1H); 6.94 (dd,  $J = 4.4, 1.6$  Hz, 2H), 7.22 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.48 (dd,  $J = 4.4, 1.6$  Hz, 2H), 8.81 (s, 1H).



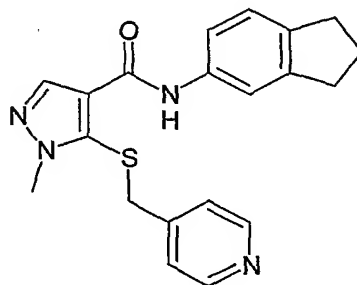
[I]



[II]

実施例 9 と同様に以下の化合物 9-2 ~ 47 を得た。

N-(5-インダニル)-1-メチル-5-(4-ピリジルメチルチオ)ピラゾール-4-カルボキサミド (化合物 9-2)

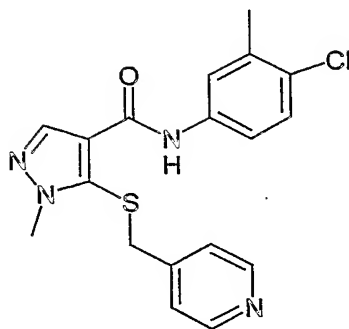


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.08-2.11 (m, 2H), 2.88-2.95 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 6.94 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 7.19 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.48 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 8.83 (s, 1H)

N-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-メチル-5-(4-ピリジルメ

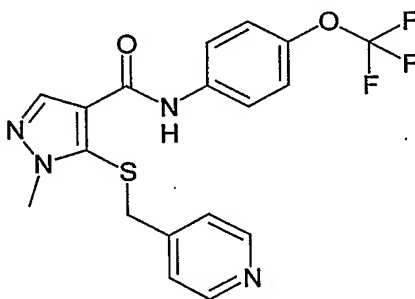
チルチオ) ピラゾール-4-カルボキサミド (化合物 9-3)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.39 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 6.93 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 8.6, 2.5$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.47 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 8.82 (s, 1H)

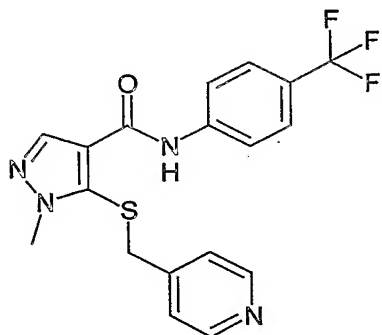
1-メチル-5-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピラゾール-4-カルボキサミド (化合物 9-4)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.67 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 6.92 (dd,  $J = 4.4, 1.6$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.70 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.4, 1.6$  Hz, 2H), 9.04 (s, 1H)

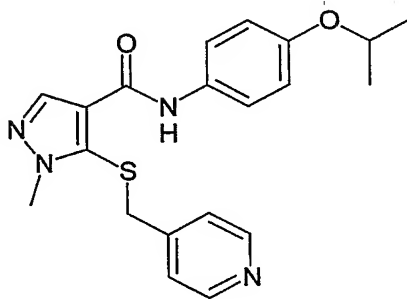
1-メチル-5-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾール-4-カルボキサミド (化合物9-5)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.64 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 6.91-6.92 (m, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.45-8.47 (m, 2H), 8.96 (s, 1H)

N-(4-イソプロポキシフェニル)-1-メチル-5-(4-ピリジルメチルチオ)ピラゾール-4-カルボキサミド (化合物9-6)

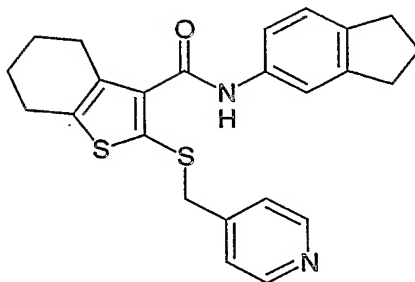


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.34 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H), 3.61 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 4.54 (m, 1H), 6.89 (dt,  $J = 9.8, 2.8$  Hz, 2H), 6.93 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 7.46 (dt,  $J = 9.8, 2.8$  Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.47 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 8.74 (

s, 1H)

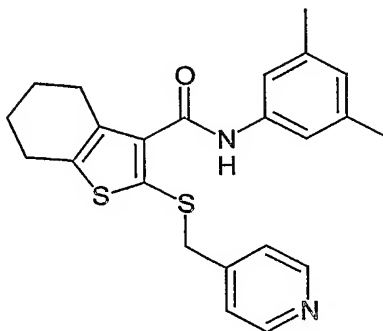
N-(5-インダニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチオフェン-3-カルボキサミド (化合物9-7)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.74-1.84 (m, 4H), 2.06-2.12 (m, 2H), 2.68 (t,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ , 2H), 2.78 (t,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 2H), 2.88-2.94 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 7.07 (dd,  $J = 4.3, 1.5 \text{ Hz}$ , 2H), 7.20 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.3, 1.5 \text{ Hz}$ , 2H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチオフェン-3-カルボキサミド (化合物9-8)

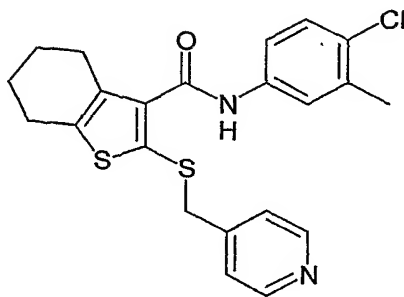


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$\delta$  1.77–1.82 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.68 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.79 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.07 (dd,  $J = 4.5, 1.6$  Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.47 (dd,  $J = 4.5, 1.6$  Hz, 2H)

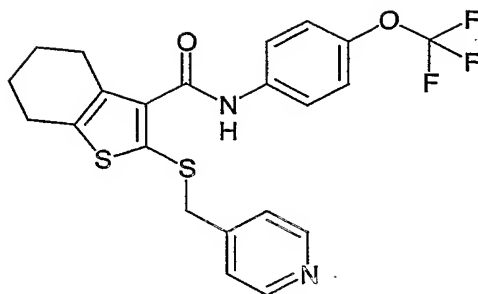
N-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチオフェン-3-カルボキサミド (化合物 9-9)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.76–1.84 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.70 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.78 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 7.05 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 7.27–7.29 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.47 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H)

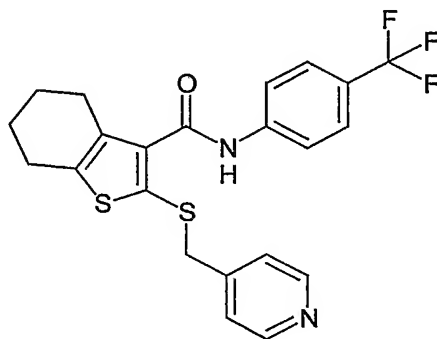
2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチオフェン-3-カルボキサミド (化合物 9-10)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.77–1.86 (m, 4H), 2.71 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 2.79 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 7.03 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 7.61 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.66 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 8.46 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 8.49 (s, 1H)

2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチオフエン-3-カルボキサミド (化合物 9-11)

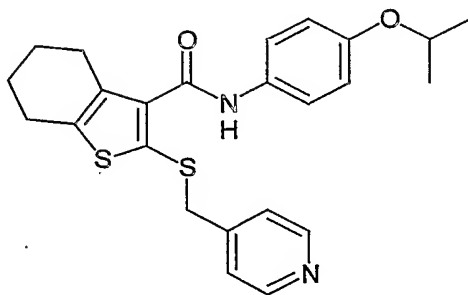


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.75–1.84 (m, 4H), 2.70 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 2.78 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 7.04 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.21 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H),

8.30 (br s, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H)

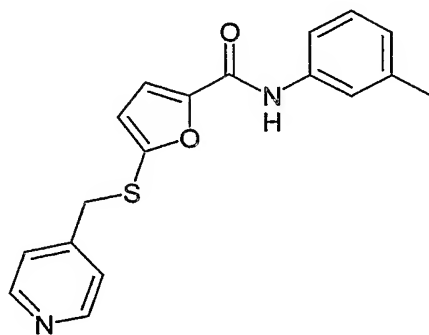
N-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチオフェン-3-カルボキサミド (化合物9-12)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.34 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H), 1.78–1.82 (m, 4H), 2.69 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.78 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 6.89 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.07 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.47 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H)

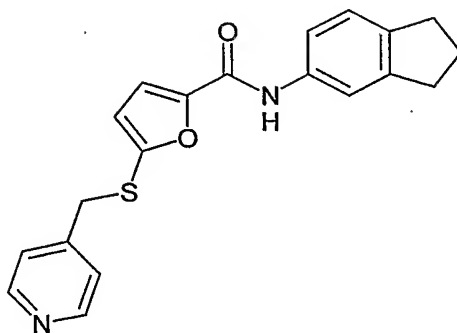
N-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)フラン-2-カルボキサミド (化合物9-13)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.38 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 6.98 (m, 1H), 7.12–7.13 (m, 3H), 7.25–7.26 (m, 2H), 7.41 (dd,  $J = 8.2, 2.4$  Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.57 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H)

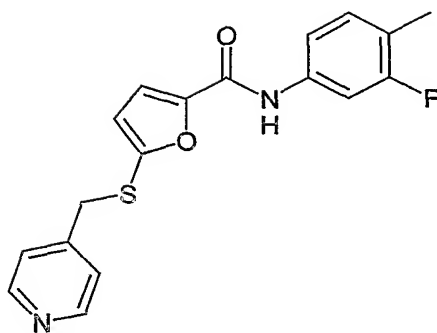
N-(5-インダニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)フラン-2-カルボキサミド (化合物 9-14)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.06–2.13 (m, 2H), 2.88–2.95 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 6.48 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.12–7.14 (m, 3H), 7.21 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.57 (dd,  $J = 4.6, 1.8$  Hz, 2H)

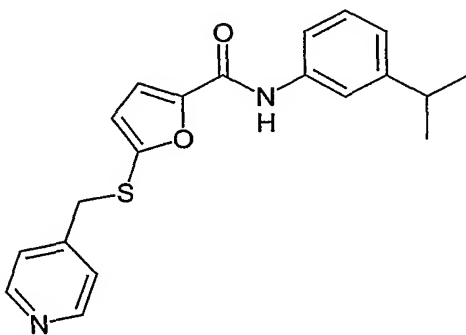
N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)フラン-2-カルボキサミド (化合物 9-15)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.26 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 3H), 3.98 (s, 2H), 6.49 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H), 7.13–7.16 (m, 5H), 7.54 (dd,  $J$  = 12.2, 1.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.57 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H)

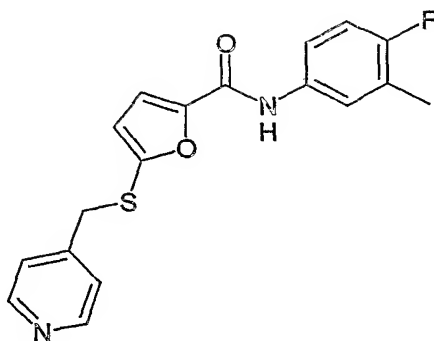
N-(3-イソプロピルフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)フラン-2-カルボキサミド (化合物9-16)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.28 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H), 2.94 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 6.48 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 7.04 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.13–7.14 (m, 3H), 7.30 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.57 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 2H)

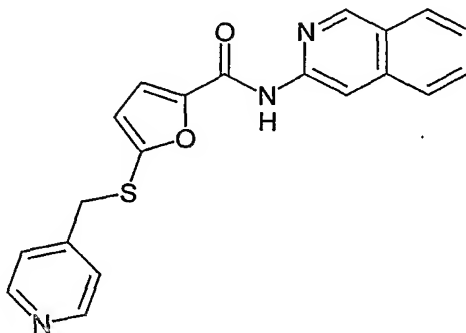
N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)フラン-2-カルボキサミド (化合物 9-17)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.30 (d,  $J = 1.8$  Hz, 3H), 3.98 (s, 2H), 6.49 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.00 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.13-7.14 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.49 (dd,  $J = 6.7, 2.4$  Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.57 (dd,  $J = 4.6, 1.8$  Hz, 2H)

N-(3-イソキノリル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)フラン-2-カルボキサミド (化合物 9-18)

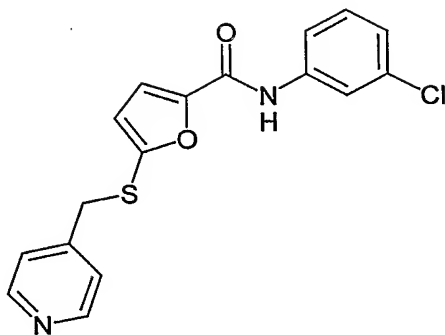


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  4.04 (s, 2H), 6.46 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 4.4, 1.6$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J =$

3.4 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.05 (s, 1H)

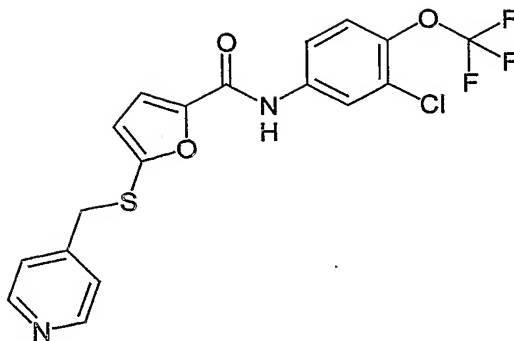
N-(3-クロロフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)フラン-2-カルボキサミド (化合物 9-19)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.99 (s, 2H), 6.50 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.13-7.16 (m, 4H), 7.30 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 8.2, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.78 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 2H)

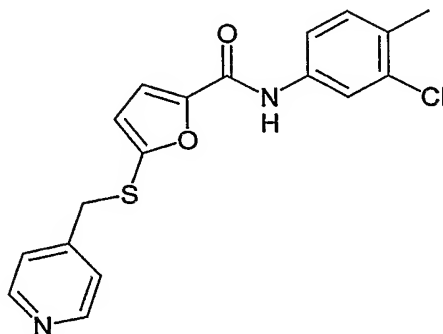
N-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)フラン-2-カルボキサミド (化合物 9-20)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.99 (s, 2H), 6.52 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 7.17 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.50 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.92 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H)

N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)フラン-2-カルボキサミド (化合物9-21)



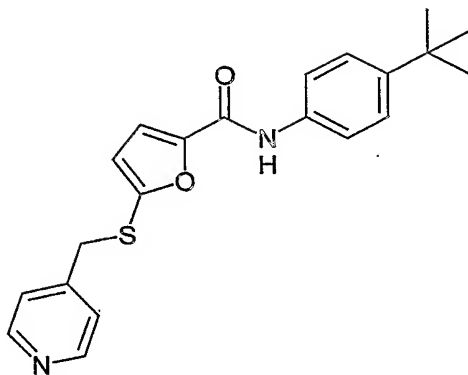
$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.36 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 6.49 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.13-7.14 (m, 3H), 7.21 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.74 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H)



), 8.57 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H)

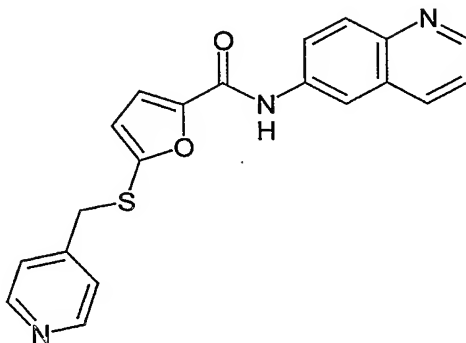
N-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)フラン-2-カルボキサミド (化合物9-22)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.33 (s, 9H), 3.98 (s, 2H), 6.49 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.13-7.14 (m, 3H), 7.39 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.74 (br s, 1H), 8.57 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H)

5-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(6-キノリル)フラン-2-カルボキサミド (化合物9-23)

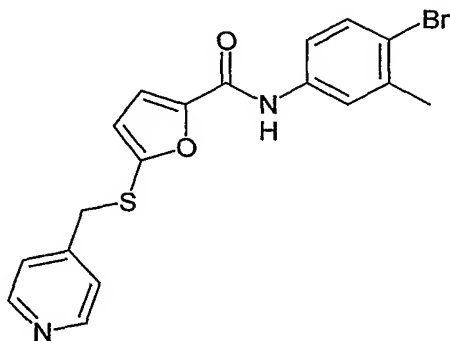


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  4.01 (s, 2H), 6.53 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.

1.6 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 8.8, 4.3$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 8.12 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.44 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H), 8.87 (dd,  $J = 4.0, 1.5$  Hz, 1H)

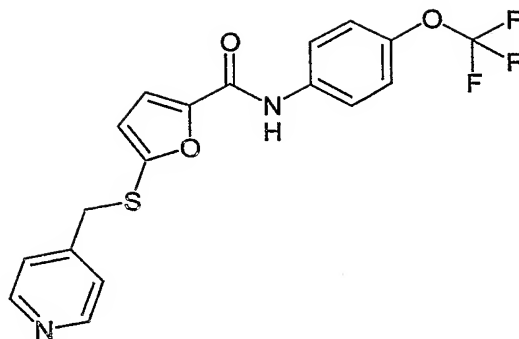
N-(4-ブロモ-3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)フラン-2-カルボキサミド (化合物9-24)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.42 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 6.49 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.13-7.14 (m, 3H), 7.33 (dd,  $J = 8.6, 2.4$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.73 (br s, 1H), 8.57 (dd,  $J = 4.6, 1.8$  Hz, 2H)

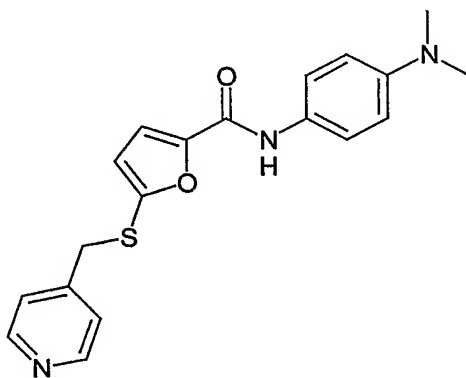
5-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド (化合物9-25)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.98 (s, 2H), 6.51 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 7.16 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.66 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.78 (br s, 1H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.4, 1.5 Hz, 2H)

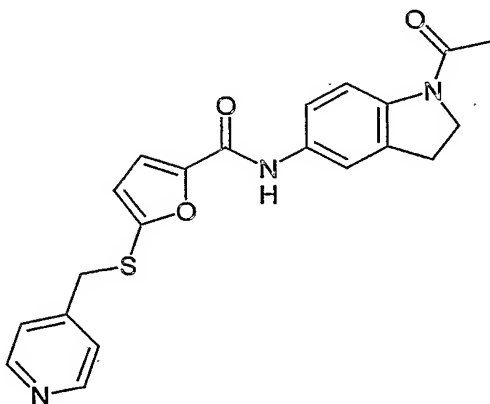
N-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)フラン-2-カルボキサミド (化合物9-26)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.95 (s, 6H), 3.97 (s, 2H), 6.47 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 6.74 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.09 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J$  = 4.6, 1.7 Hz, 2H), 7.47 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.67 (br s, 1H), 8.56 (dd,  $J$  = 4.6, 1.7 Hz, 2H)

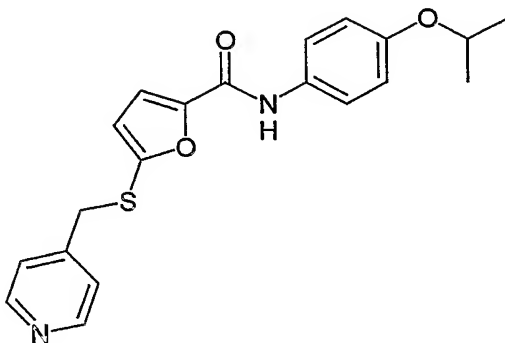
N- (1-アセチル-2,3-ジヒドロインドール-5-イル) -5-(4-ピリジルメチルチオ) フラン-2-カルボキサミド (化合物9-27)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.23 (s, 3H), 3.23 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 4.09 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.47 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 4H), 7.78 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 8.19 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.56 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H)

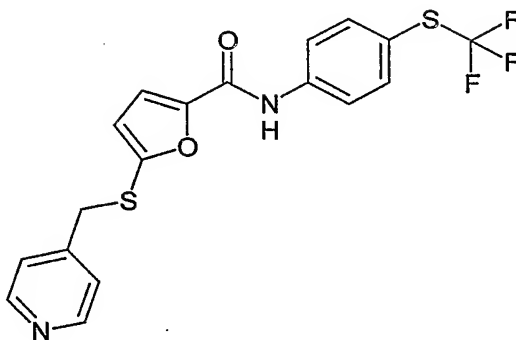
N-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)フラン-2-カルボキサミド (化合物9-28)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.34 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 6H), 3.97 (s, 2H), 4.52 (m, 1H), 6.48 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J$  = 6.6, 2.2 Hz, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.51 (dd,  $J$  = 6.6, 2.2 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.56 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H)

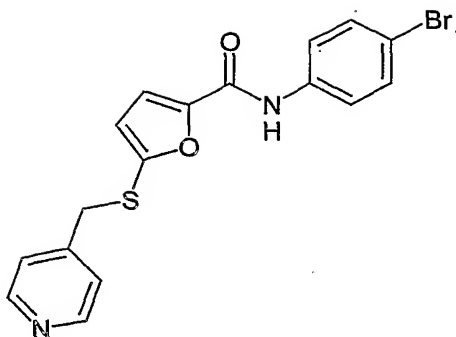
5-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメチルチオフェニル)フラン-2-カルボキサミド (化合物9-29)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.99 (s, 2H), 6.52 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.18 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H)

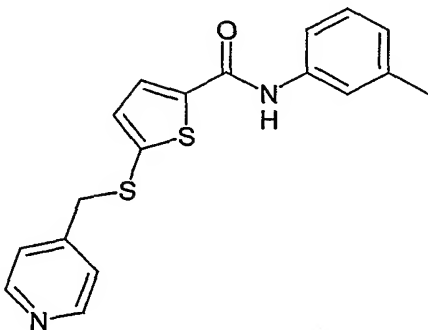
N-(4-ブロモフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)フラン-2-カルボキサミド (化合物9-30)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.98 (s, 2H), 6.50 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.77 (br s, 1H), 8.57 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H)

N-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド (化合物9-31)

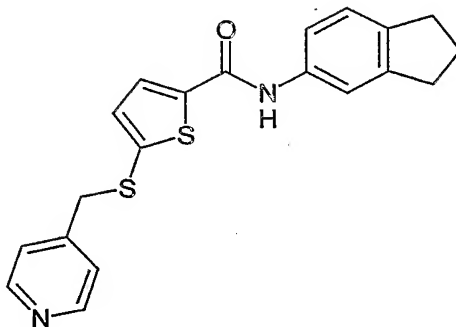


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.35 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 6.87 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 7.23 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.39 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.53 (dd,  $J$

= 4.3, 1.5 Hz, 2H)

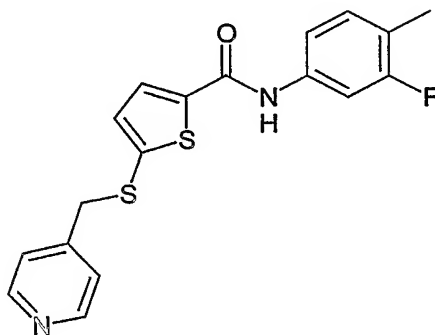
N-(5-インダニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物9-32)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.07-2.10 (m, 2H), 2.86-2.92 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 6.87 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J = 7.9, 2.1$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 8.53 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 2H)

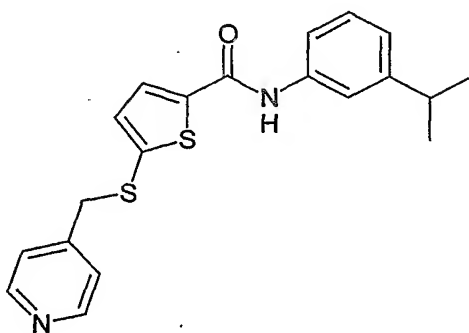
N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物9-33)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.24 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 3H), 3.99 (s, 2H), 6.86 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 7.13 (m, 4H), 7.40 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.52 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 2H)

N-(3-イソプロピルフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエ  
ン-2-カルボキサミド (化合物9-34)

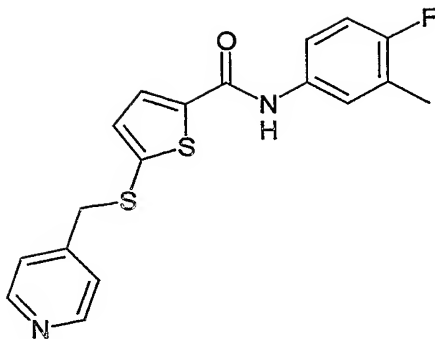


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.25 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6H), 2.91 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 6.87 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 7.03 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.27 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J$  = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 7.46 (t,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.53 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 2H)

N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)  
チオフエン-2-カルボキサミド (化合物9-35)

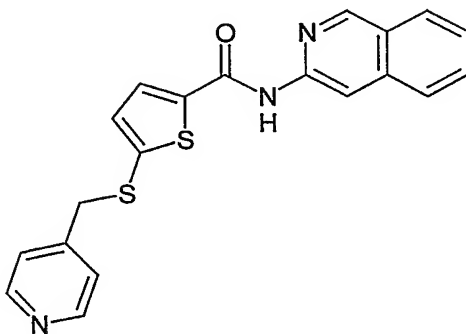




$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.27 (d,  $J = 1.8$  Hz, 3H), 3.99 (s, 2H), 6.87 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 6.98 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 4.5, 1.7$  Hz, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.39 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J = 6.6, 2.6$  Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.53 (dd,  $J = 4.5, 1.7$  Hz, 2H)

N-(3-イソキノリル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物9-36)

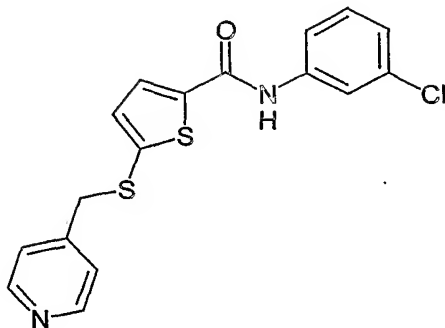


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  4.02 (s, 2H), 6.92 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz, 2H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.

5.4 (dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz, 2H), 8.64 (s, 1H),  
9.00 (s, 1H)

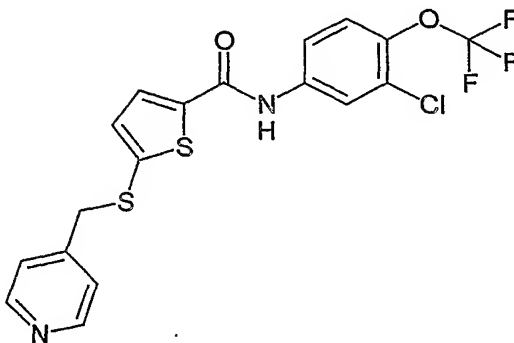
N-(3-クロロフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド (化合物 9-37)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  4.00 (s, 2H), 6.89 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.14 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 7.28 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 7.43 (ddd,  $J = 8.1, 2.1, 0.9$  Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.70 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.53 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H)

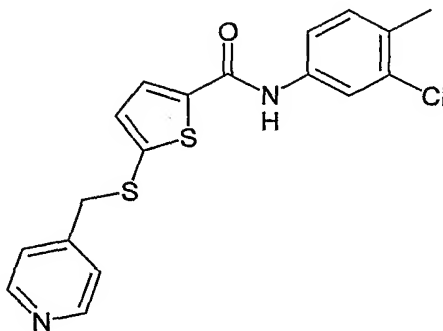
N-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド (化合物 9-38)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  4.01 (s, 2H), 6.89 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.43 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.85 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.53 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H)

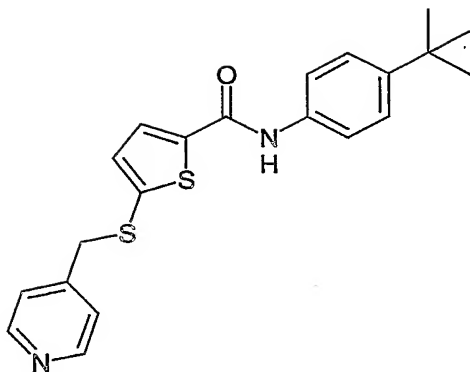
N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物9-39)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.34 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 6.87 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 8.2, 2.1$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 8.52 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H)

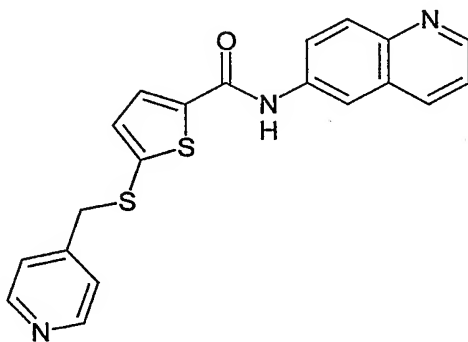
N-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物9-40)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.31 (s, 9H), 3.98 (s, 2H), 6.86 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J$  = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 7.37 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.52 (dd,  $J$  = 4.4, 1.6 Hz, 2H)

5-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(6-キノリル)チオフェン-2-カルボキサミド (化合物9-41)

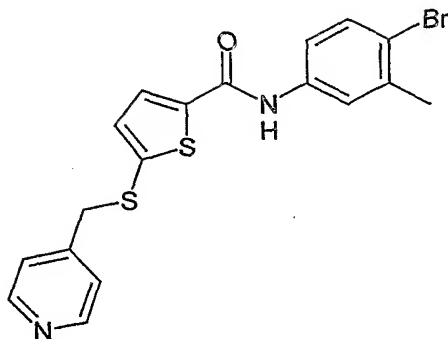


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  4.01 (s, 2H), 6.91 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.41 (dd,  $J$  = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J$  = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.08 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 8.14 (dd,  $J$

= 8.2, 1.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 8.86 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 1H)

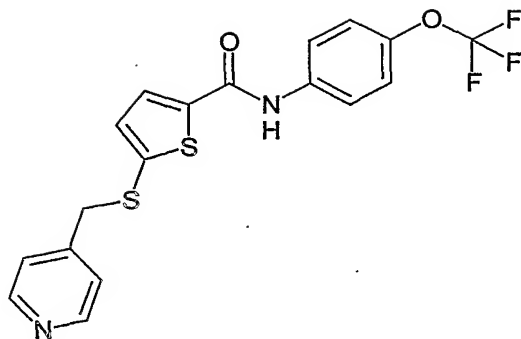
N-(4-ブロモ-3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド (化合物9-42)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.39 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 6.88 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 8.53 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 2H)

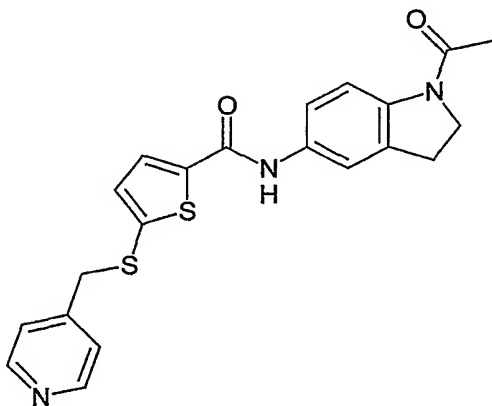
5-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)チオフェン-2-カルボキサミド (化合物9-43)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  4.00 (s, 2H), 6.88 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 8.53 (dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz, 2H)

N-(1-アセチル-2,3-ジヒドロインドール-5-イル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物9-44)

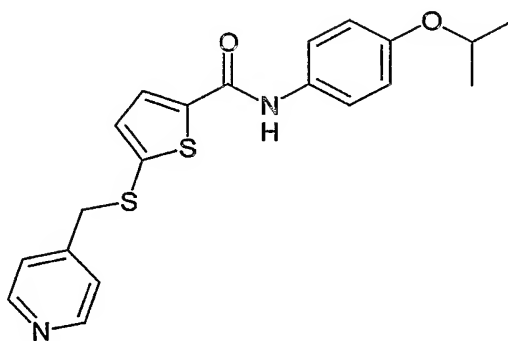


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.23 (s, 3H), 3.22 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.08 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 7.

3.9 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.16 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.53 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H)

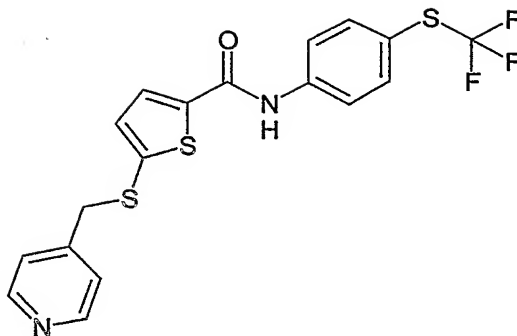
N-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物 9-45)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.33 (d,  $J = 5.8$  Hz, 6H), 3.98 (s, 2H), 4.52 (m, 1H), 6.87 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.13 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.54 (br s, 1H), 8.52 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H)

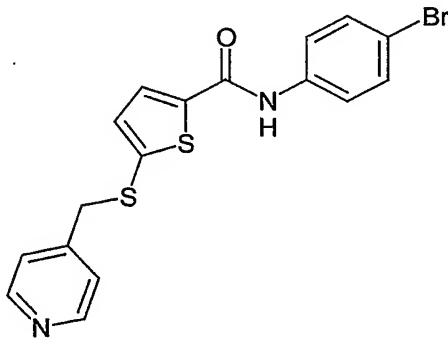
5-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメチルチオフェニル)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物 9-46)



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  4.01 (s, 2H), 6.90 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J$  = 4.5, 1.5 Hz, 2H), 7.43 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 7.63–7.68 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 8.53 (dd,  $J$  = 4.5, 1.5 Hz, 2H)

N-(4-ブロモフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド (化合物 9-47)



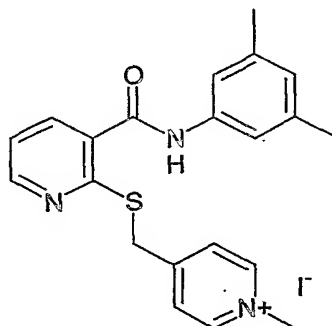
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.99 (s, 2H), 6.87 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 7.45–7.50 (m, 4H), 7.77 (s, 1H), 8.52 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 2H)

実施例 10



ヨウ化 N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-[4-(1-メチルピリジニオ)メチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 10-1)



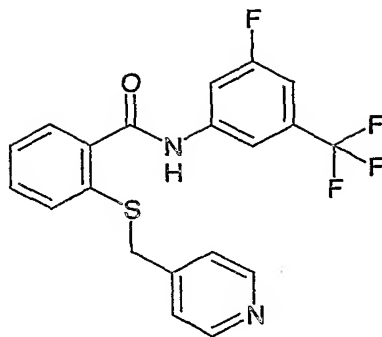
室温でN-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (100 mg, 0.29 mmol, 化合物 1-106) のアセトン (3 mL) 溶液にヨウ化メチル (36  $\mu$ L, 0.57 mmol) を加え、これを遮光して28時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標的化合物 80 mg を黄色油状物質として得た。(収率 57%)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.28 (s, 6H), 4.37 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.15 (dd,  $J = 7.7, 4.9$  Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.82 (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 8.48 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 8.60 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 8.63 (s, 1H)

#### 実施例 11

N-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ペンザミド (化合物 11-1)



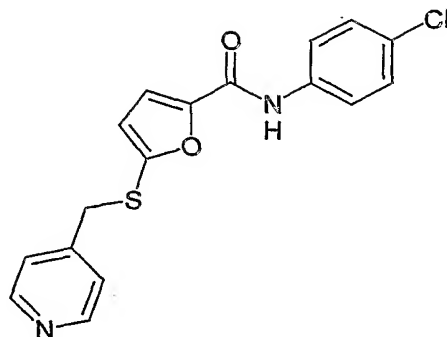
N-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-ヨードベンザミド (1.00 g、2.4 mmol、参考化合物 2-3)、ピス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0.12 g、0.20 mmol)、1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (0.28 g、0.49 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド (20 mL) 懸濁液に室温にて N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.5 mL、8.8 mmol) を加え、反応容器を密閉した。液体窒素を用いて凝固させたのち減圧、密閉して室温まで昇温し溶存酸素を除いた (脱気操作)。もう一度脱気操作を行った後、反応溶液をアルゴン雰囲気下 60℃にて 19 時間攪拌した。反応溶液を放冷した後、酢酸エチル (70 mL) で希釈しセライトで濾過した。ろ液を飽和食塩水 (70 mL) で 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標的化合物 0.29 g を無色固体として得た。(収率 29%)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.27 (s, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.45 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 10.87 (s, 1H)

実施例 11 と同様に以下の化合物 11-2 ～ 5 を得た。

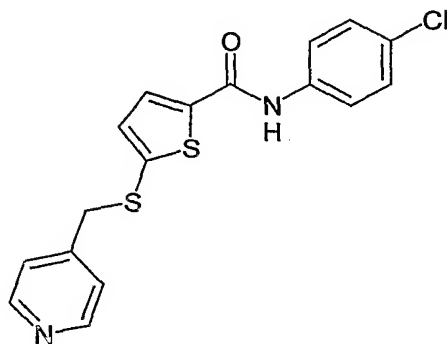
N-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)フラン-2-カルボキサミド (化合物 11-2)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.25 (s, 2H), 6.63 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H), 7.24 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.28 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 8.48 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 10.26 (s, 1H)

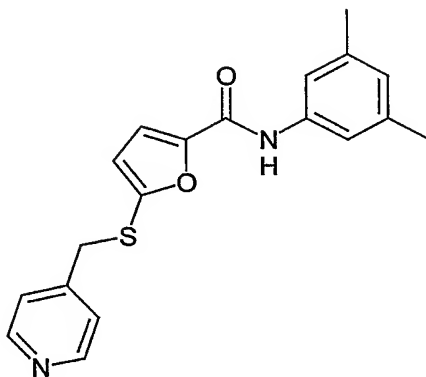
N-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド (化合物 11-3)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.23 (s, 2H), 7.13 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.40 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.72 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.85 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 8.49 (dd,  $J$  = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 10.31 (s, 1H)

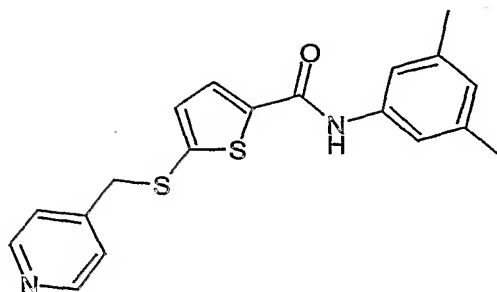
N-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)フラン-2-カルボキサミド (化合物11-4)



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.26 (s, 6H), 4.25 (s, 2H), 6.61 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.23 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 7.24 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 8.48 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 9.94 (s, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジルメチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物11-5)



<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 2.31 (s, 6H), 3.98 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.86 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 4.6, 1.8 Hz, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.38 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 8.52 (dd, J = 4.6, 1.8 Hz, 2H)

#### [製剤例]

本発明化合物の代表的な製剤例を以下に示す。

##### 1) 錠剤 100mg 中

本発明化合物	1mg
乳糖	66.4mg
トウモロコシデンプン	20mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	6mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6mg

上記処方錠剤に、コーティング剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等の通常のコーティング剤）2mgを用いてコーティングを施し、目的とするコーティング錠を得る。また、本発明化合物ならびに添加物の種類および量を適宜変更することにより、所望の錠剤を得る。

ことができる。

## 2) カプセル剤

処方2 150mg 中

本発明化合物	5mg
--------	-----

乳糖	145mg
----	-------

本発明化合物と乳糖の混合比を適宜変更することにより、所望のカプセル剤を得ることができる。

## 3) 点眼剤

処方3 100ml 中

本発明化合物	100mg
--------	-------

塩化ナトリウム	900mg
---------	-------

ポリソルベート80	200mg
-----------	-------

水酸化ナトリウム	適量
----------	----

塩酸	適量
----	----

滅菌精製水	適量
-------	----

本発明化合物ならびに添加物の種類および量を適宜変更することにより、所望の点眼剤を得ることができる。

## [薬理試験]

### 1. 血管新生阻害効果の評価試験

薬物の血管新生阻害効果を評価する汎用される方法の一つとして、VEGF誘発HUVEC増殖反応評価系を用いた細胞増殖阻害作用試験がCancer Res., 59, 99-106 (1999)に報告されている。そこで、前記文献

記載の方法に準じて、本発明化合物の細胞増殖阻害作用試験を行い、その細胞増殖阻害率を算出して、それを指標に本発明化合物の血管新生阻害効果を評価した。

(被験化合物溶液の調製)

被験化合物をジメチルスルホキシド（以下、DMSO）に溶解し、得られた溶液を市販のリン酸緩衝溶液（以下、PBS）で希釈し、 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ の被験化合物溶液を調製した。

(HUVEC懸濁液の調製)

HUVECを0.5%ウシ胎児血清（以下、FBS）含有F12K培地に懸濁し、 $2\times 10^4\text{cells}/\text{mL}$ のHUVEC懸濁液を調製した。

(VEGF溶液の調製)

VEGFを0.1%ウシ血清アルブミン含有PBSに溶解し、得られた溶液を0.5%FBS含有F12K培地で希釈し、 $400\text{ng}/\text{mL}$ のVEGF溶液を調製した。

(試験方法および測定方法)

- 1) I型コラーゲンでコートした96穴プレートの各穴にHUVEC懸濁液を $100\mu\text{L}$ ずつ播種した（1穴あたり $2\times 10^3\text{cells}$ ）。
- 2) 播種1日後、被験化合物溶液を1穴あたり $5\mu\text{L}$ ずつ添加した。
- 3) 被験化合物溶液の添加1時間後、VEGF溶液を1穴あたり $5\mu\text{L}$ ずつ添加した。
- 4) VEGF溶液の添加3日後、cell counting kit-8（同仁化学）を1穴あたり $10\mu\text{L}$ ずつ添加した。
- 5) 3時間後、吸光光度計（マルチラベルカウンターARVO）に前記プレートを装着して、 $450\text{nm}$ における各穴懸濁液（以下、被験化合物懸濁液）の吸光度を測定した。
- 6) 被験化合物溶液に代えて1.0%DMSOを使用し、他は前記1～5）と同じ方法で試験を行った。その結果をコントロールとする。

尚、前記の各試験工程間は、全てインキュベータ内にて、37℃、5%二酸化炭素、95%空気の条件下で、インキュベーションをした。

(細胞増殖阻害率の算出)

以下に示す計算式から、血管新生阻害効果の指標となる細胞増殖阻害率(%)を算出した。

[計算式]

細胞増殖阻害率(%)

$$= 100 - \{ (\text{被験化合物懸濁液の吸光度} - A) / (\text{コントロールの吸光度} - A) \} \times 100$$

A: 細胞懸濁液(細胞+培地)のみの吸光度

(試験結果および考察)

試験結果の一例として、被験化合物(化合物1-1、化合物1-20、化合物1-21、化合物1-22、化合物1-23、化合物1-30、化合物1-35、1-38、化合物1-42、化合物1-47、化合物1-48、化合物1-49、化合物1-50、化合物1-51、化合物1-54、化合物1-55、化合物1-61、化合物1-64、化合物1-65、化合物1-69、化合物1-70、化合物1-72、化合物1-74、化合物1-75、化合物1-77、化合物1-78、化合物1-79、化合物1-80、化合物1-83、化合物1-84、化合物1-85、化合物1-87、化合物1-90、化合物1-91、化合物1-92、化合物1-93、化合物1-95、化合物1-96、化合物1-99、化合物1-102、化合物1-104、化合物1-106、化合物1-111、化合物1-136、化合物1-137、化合物1-158、化合物1-175、化合物1-209、化合物1-213、化合物1-214、化合物1-215、化合物1-216、化合物1-226、化合物1-227、化合物1-228、化合物1-230、化合物1-231、化合物1-232、化合物1-236、化合物1-241、化合物1-246、化合物1-248、化合物1-249、化合物1-250、化合物1-251、化合物1-252、化合物1-253



、化合物 1-255、化合物 1-256、化合物 1-263、化合物 1-269  
 、化合物 1-270、化合物 1-273、化合物 1-274、化合物 1-275  
 、化合物 1-276、化合物 1-283、化合物 1-284、化合物 1-285  
 、化合物 1-287、化合物 1-289、化合物 1-290、化合物 1-291  
 、化合物 1-292、化合物 1-296、化合物 1-300、化合物 1-307  
 、化合物 1-308、化合物 4-1、化合物 4-3、化合物 4-4、化合物 4-5、  
 化合物 4-6、化合物 4-7、化合物 4-8、化合物 4-9、化合物 4-10、  
 化合物 4-11、化合物 5-2、化合物 6-1、化合物 7-1、化合物 7-2、  
 化合物 7-3、化合物 7-4、化合物 8-1) の細胞増殖阻害率 (%) を表  
 1 に示す。

表 1

化合物	細胞増殖抑制率 (%)	化合物	細胞増殖抑制率 (%)
1-1	100	1-227	60
1-20	100	1-228	100
1-21	99	1-230	100
1-22	100	1-231	100
1-23	100	1-232	75
1-30	100	1-236	100
1-35	100	1-241	96
1-38	100	1-246	76
1-42	94	1-248	75
1-47	100	1-249	100
1-48	100	1-250	86
1-49	100	1-251	77
1-50	94	1-252	100
1-51	98	1-253	100
1-54	100	1-255	85
1-55	100	1-256	100
1-61	65	1-263	100
1-64	100	1-269	53
1-65	100	1-270	99
1-69	95	1-273	100
1-70	58	1-274	95
1-72	100	1-275	100
1-74	100	1-276	100
1-75	100	1-283	100
1-77	100	1-284	100

1-78	100	1-285	100
1-79	100	1-287	95
1-80	100	1-289	100
1-83	100	1-290	100
1-84	100	1-291	100
1-85	95	1-292	100
1-87	100	1-296	100
1-90	100	1-300	100
1-91	100	1-307	100
1-92	100	1-308	92
1-93	72	4-1	93
1-95	100	4-3	100
1-96	70	4-4	100
1-99	100	4-5	100
1-102	55	4-6	100
1-104	100	4-7	100
1-106	100	4-8	98
1-111	100	4-9	100
1-136	100	4-10	100
1-137	100	4-11	100
1-158	100	5-2	96
1-175	100	6-1	72
1-209	99	7-1	100
1-213	100	7-2	100
1-214	92	7-3	100
1-215	100	7-4	100
1-216	100	8-1	100
1-226	100		

表 1 に示されるとおり、本発明化合物は優れた細胞増殖阻害作用を示した。よって、本発明化合物は優れた血管新生阻害効果を有する。

## 2. 抗癌効果の評価試験

薬物の抗癌効果を評価する汎用される方法の一つとして、マウス担癌モデルを用いた腫瘍増殖抑制作用試験が *Cancer Res.*, 59, 5209-5218 (1999) に報告されている。そこで、前記文献記載の方法に準じて、本発明化合物の腫瘍増殖抑制作用試験を行い、その腫瘍組織重量抑制率を算出して、それを指標に本発明化合物の抗癌効果を評価した。

(被験化合物懸濁液の調製)

被験化合物に 1% メチルセルローズ水溶液を加えて、この液をソニケーターで

懸濁し、 $10\text{ mg/mL}$ の被験化合物懸濁液を調製した。

(B16細胞懸濁液の調整)

B16細胞に生理食塩水を加えて、 $3.3 \times 10^7\text{ cells/mL}$ のB16細胞懸濁液を調製した。

(試験方法および測定方法)

- 1) ネンブタール麻酔下、脱毛剤を用いてマウス(雌性、6週齢、C57BL/6マウス)の背部を除毛した。
- 2) 除毛から数日後、ネンブタール麻酔下、B16細胞懸濁液( $300\text{ }\mu\text{L}$ )をマウスの背部皮内に移入した。
- 3) B16細胞移入日(0日目)から10日目まで、被験化合物懸濁液( $100\text{ mg/kg/day}$ )を1日1回連日経口投与した。
- 4) 細胞移入から10日目に、 $\text{CO}_2$ ガスによりマウスを安楽死処分とした。
- 5) マウスから腫瘍組織を摘出し、電子天秤を用いて、その腫瘍組織の重量を測定した。
- 6) 被験化合物懸濁液に代えて1%メチルセルロース水溶液を使用し、他は1~5)と同じ方法で試験を行い、その結果をコントロールとした。

(腫瘍組織重量抑制率の算出)

以下に示す計算式から抗癌効果の指標となる腫瘍組織重量抑制率(1群9匹の平均値)を算出した。

[計算式]

$$\text{腫瘍組織重量抑制率 (\%)} = 100 - (M_x / M_o) \times 100$$

$M_o$  : コントロール群の腫瘍組織重量

$M_x$  : 被験化合物溶液投与群の腫瘍組織重量

(試験結果および考察)

試験結果の一例として、被験化合物(化合物1-21、化合物1-22、化合物1-23、化合物1-38、化合物1-48、化合物1-51、化合物1-54、化合物1-80、化合物1-99、化合物1-104、化合物1-106、

化合物 1-136、化合物 1-137、化合物 1-158、化合物 1-230、  
化合物 1-296、化合物 4-4、化合物 4-8、化合物 4-9、化合物 4-11) の腫瘍組織重量抑制率 (%) を表 2 に示す。

表 2

化合物	腫瘍組織重量抑制率 (%)	化合物	腫瘍組織重量抑制率 (%)
1-21	65	1-106	71
1-22	45	1-136	53
1-23	57	1-137	66
1-38	43	1-158	76
1-48	73	1-230	66
1-51	59	1-296	71
1-54	69	4-4	77
1-80	66	4-8	80
1-99	64	4-9	77
1-104	49	4-11	62

表 2 に示されるとおり、本発明化合物は優れた腫瘍増殖抑制作用を示した。よって、本発明化合物は優れた抗癌効果を有する。

### 3. 抗関節炎効果の評価試験

薬物の抗関節炎効果を評価する汎用される方法の一つとして、ラットアジュバント関節炎モデルを用いた足浮腫抑制作用試験が知られている。そこで、本発明化合物の足浮腫抑制作用試験を行い、その足浮腫抑制率を算出して、それを指標に本発明化合物の抗関節炎効果を評価した。

#### (被験化合物懸濁液の調製)

被験化合物に 1 %メチルセルロース水溶液を加えて懸濁し、2 mg/mL の被験化合物懸濁液を調製した。

#### (アジュバントの調製)

マイコバクテリウムブチリカム (*Mycobacterium butyricum*) に流動パラフィンを加えて懸濁し、6 mg/mL のアジュバントを調製した。

#### (実験方法)

1) ラット (雄性、9 週齢、Lewis ラット) の左後肢足蹠皮下にアジュバン

ト (0.1 mL) を注入し、関節炎を誘導した。

2) アジュバント注入日 (0日目) から20日目まで、被験化合物懸濁液 (10 mg/kg/日) を1日1回連続連日経口投与した。

3) アジュバント注入当日、1日目、4日目、7日目、11日目、14日目、18日目および21日目にプレシスモメーターを用いて、両後肢の足容積を各後肢毎に測定した。

4) 被験化合物懸濁液に代えて1%メチルセルロース水溶液を使用し、他は1~3)と同じ方法で試験を行い、その結果をコントロールとした。

(評価方法)

コントロール群のアジュバント非処置足 (2次炎症足) における足浮腫に対する各被験化合物投与群の2次炎症足における足浮腫の足浮腫抑制率を算出し、それを指標に本発明化合物の抗関節炎効果を評価した。

(足浮腫抑制率の算出)

以下に示す計算式1から、足浮腫率を算出し、次いで、計算式2から抗関節炎効果の指標となる足浮腫抑制率 (1群8匹の平均値) を算出した。

[計算式1]

足浮腫率 (%)

$$= (\text{アジュバント処置後の足容積} / \text{アジュバント処置前の足容積}) \times 100$$

[計算式2]

足浮腫抑制率 (%)

$$= 100 - \{ (S_x - 100) / (S_o - 100) \} \times 100$$

S<sub>o</sub> : コントロール群の足浮腫率

S<sub>x</sub> : 被験化合物懸濁液投与群の足浮腫率

(試験結果および考察)

試験結果の一例として、被験化合物 (化合物1-22、化合物1-38、化合物1-54、化合物1-104、化合物1-106、化合物1-137、化合物1-158、化合物4-4) の21日目の足浮腫抑制率 (%) を表3に示す。

表 3

化合物	足浮腫抑制率(%)	化合物	足浮腫抑制率(%)
1-22	27	1-106	46
1-38	25	1-137	39
1-54	60	1-158	22
1-104	32	4-4	21

表 3 に示されるように、本発明化合物は優れた足浮腫抑制作用を示した。よって、本発明化合物は優れた抗関節炎作用を有する。

#### 4. 脈絡膜血管新生阻害効果の評価試験

薬物の脈絡膜血管新生阻害効果を評価する汎用される方法の一つとして、ラット脈絡膜血管新生モデルを用いた新生血管発現試験が Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 235, 313-319 (1997) に報告されている。そこで、前記文献記載の方法に準じて、本発明化合物の新生血管発現試験を行い、基剤投与群（コントロール群）の新生血管発現率に対する本発明化合物投与群の血管新生発現率の割合を算出して、それを指標に本発明化合物の脈絡膜血管新生阻害効果を評価した。

##### （被験化合物溶液の調製）

被験化合物に 1 %メチルセルロース水溶液を加えて懸濁し、6 mg / 10 mL の被験化合物懸濁液を調製した。

##### （レーザー誘発ラット脈絡膜血管新生モデルの作製）

1) ラット（Brown Norway 雄性ラット、8 週齢、体重 200-250 g）に 5 %塩酸ケタミン注射液と 2 %塩酸キシラジン注射液の 7 : 1 混合液（1 mL / kg）を筋肉内投与し、これを全身麻酔した。

2) トロピカミド・塩酸フェニレフリン点眼液（商品名：ミドリン P）を点眼して散瞳させた後、クリプトンレーザー光凝固装置を使用して、ラットのブルー膜を光凝固した。尚、レーザー照射は、眼底後局部の太い網膜血管を避け、その焦点を網膜深層に合わせて、1 眼につき 8 ヶ所散在状に実施した。また、その光凝固の条件は、スポットサイズ 100  $\mu$ m、出力 100 mW、凝固時間 0.1 秒とした。

3) 光凝固後、眼底撮影を行い、光凝固（レーザー照射）部位を確認した。

（試験方法および測定方法）

1) レーザー照射日（0日目）から6日目まで、被験化合物懸濁液（30 mg/kg/日）を1日1回7日間連日経口投与した。

2) 基剤投与群（コントロール群）として被験化合物懸濁液に代えて、1%メチルセルロース水溶液を使用し、他は1)と同じ方法で試験を行い、その結果をコントロールとした。

（評価方法）

1) 光凝固7日目に10%フルオロセイン水溶液0.1mLをラットの尾静脈から注入して、蛍光眼底造影を実施した。

2) 次いで、蛍光眼底造影で蛍光の漏出が認められなかったスポットを陰性、蛍光漏出が認められたスポットを陽性とし、若干の蛍光漏出が認められる光凝固部位は、それが2ヶ所存在した時に陽性と判断した。

3) 計算式1に従って新生血管発現率を算出した。各投与群の新生血管発現率から計算式2に従い、基剤投与群に対する被験化合物投与群の新生血管発現率の割合を算出した。

〔計算式1〕

新生血管発現率（%）＝（陽性光凝固部位数／全光凝固部位数）×100

〔計算式2〕

基剤投与群（コントロール群）に対する被験化合物投与群の新生血管発現率の割合（% of control）＝ $A_x / A_o \times 100$

$A_o$ ：基剤投与群（コントロール群）の新生血管発現率

$A_x$ ：被験化合物投与群の新生血管発現率

（試験結果および考察）

試験結果の一例として被験化合物（化合物1-21、化合物1-23、化合物1-54、化合物1-80、化合物1-106、化合物1-136、化合物1-137、化合物1-296、化合物4-4）の基剤投与群（コントロール群）に

対する被験化合物投与群の新生血管発現率の割合 (% of control) を表 4 に示した。

表 4

化合物	新生血管発現率の割合 (% of Control)	化合物	新生血管発現率の割合 (% of Control)
1-21	15	1-136	38
1-23	26	1-137	65
1-54	51	1-296	24
1-80	18	4-4	26
1-106	22		

尚、数値は 3 - 4 個体、6 - 8 眼の平均値

表 4 に示されるように、本発明化合物は基剤に比べて低い新生血管発現率を示し、脈絡膜血管新生阻害効果を有する。

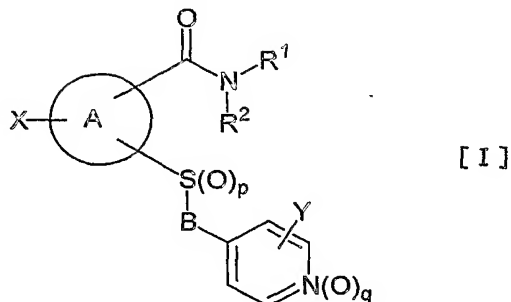
#### 産業上の利用可能性

本発明は、血管新生や血管透過性の亢進が関与する疾患の治療剤、特に癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤を提供するものである。



## 請求の範囲

1. 下記一般式〔I〕で表される化合物またはその塩。



〔式中、環Aはベンゼン環、またはシクロアルカン環と縮合していてもよい芳香族複素五員環若しくは芳香族複素六員環を示し；

Bはアルキレン基を示し；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換複素環基、アミノ基、置換若しくは無置換アルキルアミノ基、置換若しくは無置換アリールアミノ基、または置換若しくは無置換アシル基を示し；

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は一緒になって、置換または無置換複素環を形成してもよく；

XおよびYは同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、メルカプト基、置換若しくは無置換アルキルチオ基、置換若しくは無置換アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、シアノ基、およびニトロ基から選択される1または複数の基を示し；

pは0、1または2を示し；

qは0または1を示す。〕

2. 一般式〔I〕において、芳香族複素五員環がピロール環、ピラゾ

ール環、イミダゾール環、[1, 2, 3] トリアゾール環、フラン環、チオフェン環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環若しくはイソチアゾール環を示す請求項 1 記載の化合物またはその塩。

3. 一般式 [I] において、芳香族複素六員環がピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、[1, 2, 3] トリアジン環、[1, 2, 4] トリアジン環若しくは[1, 2, 3, 4] テトラジン環を示す請求項 1 記載の化合物またはその塩。

4. 一般式 [I] において、シクロアルカン環がシクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環若しくはシクロオクタン環を示す請求項 1 記載の化合物またはその塩。

5. 一般式 [I] において、環 A がベンゼン環を示す請求項 1 記載の化合物またはその塩。

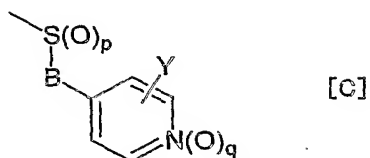
6. 一般式 [I] において、環 A がピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、[1, 2, 3] トリアゾール環、フラン環、チオフェン環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、テトラヒドロインドール環、テトラヒドロベンゾフラン環若しくはテトラヒドロベンゾ [b] チオフェン環を示す請求項 1 記載の化合物またはその塩。

7. 一般式 [I] において、環 A がピラゾール環、フラン環、チオフェン環若しくはテトラヒドロベンゾ [b] チオフェン環を示す請求項 6 記載の化合物またはその塩。

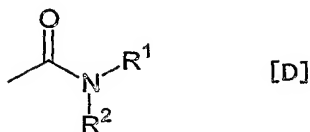
8. 一般式 [I] において、環 A がピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、[1, 2, 3] トリアジン環、[1, 2, 4] トリアジン環、[1, 2, 3, 4] テトラジン環、テトラヒドロキノリン環、テトラヒドロイソキノリン環、テトラヒドロキノキサリン環若しくはテトラヒドロシンノリン環を示す請求項 1 記載の化合物またはその塩。

9. 一般式 [I] において、環 A がピリジン環若しくはピラジン環を示す請求項 8 記載の化合物またはその塩。

10. 一般式 [I] において、  
部分構造 [C]



と部分構造 [D]



が環 A 上の隣接する炭素原子に結合している請求項 1～9 いずれかに記載の化合物またはその塩。

11. 一般式 [I] において、部分構造 [C] と部分構造 [D] が環 A 上の隣接する炭素原子に結合しており、かつ、それらの炭素原子の位置が環 A 上のヘテロ原子に対して  $\alpha$  位および  $\beta$  位である請求項 6～9 いずれかに記載の化合物またはその塩。

12. 一般式 [I] において、  
R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が同一または異なって、水素原子、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換複素環基、置換若しくは無置換アルキルアミノ基、または置換若しくは無置換アリールアミノ基を示し；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって、置換または無置換複素環基を形成してもよく；

XおよびYが水素原子、ハロゲン原子、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アルキルチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、およびシアノ基から選択される 1 または複数の基を示し；

p が 0 または 1 を示す請求項 1～11 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

13. 一般式 [I] において、

R<sup>1</sup>が水素原子、置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換複素環基、無置換アルキルアミノ基、置換アリールアミノ基を示し；

R<sup>2</sup>が水素原子、または置換若しくは無置換アルキル基を示し；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって、置換または無置換複素環基を形成してもよく；

Xが水素原子、ハロゲン原子および無置換アルキル基から選択される1または複数の基を示し；

Yが水素原子、ハロゲン原子、置換若しくは無置換アルコキシ基、無置換アルキル基、無置換アルキルチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、およびシアノ基から選択される1または複数の基を示す請求項12記載の化合物またはその塩。

14.       ・N-(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(3-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・2-(4-ピリジルメチルチオ)-N-(6-キノリル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・N-(3-イソキノリル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・N-(インダゾール-5-イル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・N-フェニル-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・N-(3-イソプロピルフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・N-(3-クロロフェニル)-2-(4-ピリジルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、

- ・ 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) - N - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ N - (4 - メチルフェニル) - 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) - N - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ N - (4 - n - プロピルフェニル) - 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ N - (4 - n - ブチルフェニル) - 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ N - (4 - t e r t - ブチルフェニル) - 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) - N - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ N - (4 - エトキシカルボニルメチルフェニル) - 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ N - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ N - (3 - メチルフェニル) - 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ N - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ N - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) ピリ

ジン-3-カルボキサミド、

・ N- (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル) -2- (4-ピリジルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -2- (4-ピリジルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル) -2- (4-ピリジルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N- (3-クロロ-4-メチルフェニル) -2- (4-ピリジルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N- (4-クロロ-3-メチルフェニル) -2- (4-ピリジルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N- (3, 4-ジメチルフェニル) -2- (4-ピリジルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N- (3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル) -2- (4-ピリジルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N- (3, 5-ジクロロフェニル) -2- (4-ピリジルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N- (5-クロロ-2, 4-ジメトキシフェニル) -2- (4-ピリジルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N- (4-クロロフェニル) -2- (4-ピリジルメチルチオ) ベンザミド、

・ N- (3-クロロフェニル) -2- (4-ピリジルメチルチオ) ベンザミド、

・ N- (4-ジメチルアミノフェニル) -2- (4-ピリジルメチルチオ) ベンザミド、

・ N- (3-イソプロピルフェニル) -2- (4-ピリジルメチルチオ) ベンザミド、

・ N- (3, 4-ジメトキシフェニル) -2- (4-ピリジルメチルチオ) ベンザミド、

- ・ 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) - N - (3 - キノリル) ベンザミド、
- ・ N - (4 - クロロフェニル) - 5 - フルオロ - 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) ベンザミド、
- ・ N - (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) ベンザミド、
- ・ N - (5 - クロロ - 2, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) ベンザミド、
- ・ N - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) ベンザミド、
- ・ N - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ N - (4 - ブロモ - 3 - メチルフェニル) - 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) ベンザミド、
- ・ N - (5 - インダニル) - 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ N - (3 - クロロ - 4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) - N - (4 - トリフルオロメチルチオフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ N - (3 - メチル - 4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ N - (3 - イソキノリル) - 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) ベンザミド、
- ・ N - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 2 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イルメチルチオ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ 2 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ 2 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (5 - インダニル

) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2-(2-クロロピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(5-インダニル)

ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2-(2-クロロピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2-(2-クロロピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2-(3-クロロピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2-(2-ブロモピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチルチオピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルチオピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2-(2-シアノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2-(2-エトキシカルボニルピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N-(4-イソプロポキシフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ) チオフェン-2-カルボキサミド、

・ N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ) チオフェン-2-カルボキサミド、

・ N-(3-クロロフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ) チオフェン-2-カルボキサミド、

・ N-(4-クロロフェニル)-3-(4-ピリジルメチルチオ) チオフェン-2-カルボキサミド、



- ・ 3 - (2 - クロロピリジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (3, 5 - ジメチルフェニル) チオフェン - 2 - カルボキサミド、
- ・ N - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 3 - (4 - ピリジルメチルチオ) チオフェン - 2 - カルボキサミド、
- ・ N - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - ピリジルメチルチオ) チオフェン - 2 - カルボキサミド、
- ・ 3 - (4 - ピリジルメチルチオ) - N - (4 - トリフルオロメチルフェニル) チオフェン - 2 - カルボキサミド、
- ・ N - (4 - tert - ブチルフェニル) - 3 - (4 - ピリジルメチルチオ) チオフェン - 2 - カルボキサミド、
- ・ N - (3 - メチルフェニル) - 3 - (4 - ピリジルメチルチオ) チオフェン - 2 - カルボキサミド、
- ・ N - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - ピリジルメチルチオ) チオフェン - 2 - カルボキサミド、
- ・ N - (4 - n - プロピルフェニル) - 3 - (4 - ピリジルメチルチオ) チオフェン - 2 - カルボキサミド、
- ・ 3 - (4 - ピリジルメチルチオ) - N - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) チオフェン - 2 - カルボキサミド、
- ・ N - (3 - イソキノリル) - 3 - (4 - ピリジルメチルチオ) チオフェン - 2 - カルボキサミド、
- ・ N - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - ピリジルメチルチオ) チオフェン - 2 - カルボキサミド、
- ・ 3 - (4 - ピリジルメチルチオ) - N - (3 - トリフルオロメチルフェニル) チオフェン - 2 - カルボキサミド、
- ・ N - (5 - インダニル) - 3 - (4 - ピリジルメチルチオ) チオフェン - 2 - カルボキサミド、
- ・ N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - ピリジルメチルチオ) チオフェン -

3-カルボキサミド、

・ N- (3-メチルフェニル) - 2 - (4-ピリジルメチルチオ) チオフェン-

3-カルボキサミド、

・ N- (5-インダニル) - 2 - (4-ピリジルメチルチオ) チオフェン-3-

カルボキサミド、

・ N- (4-ブロモ-3-メチルフェニル) - 2 - (4-ピリジルメチルチオ)

チオフェン-3-カルボキサミド、

・ 2 - (4-ピリジルメチルチオ) - N- (4-トリフルオロメチルフェニル)

チオフェン-3-カルボキサミド、

・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 2 - (4-ピリジルメチルチオ) チオフ

ェン-3-カルボキサミド、

・ N- (3-メチルフェニル) - 4 - (4-ピリジルメチルチオ) チオフェン-

3-カルボキサミド、

・ N- (インダゾール-6-イル) - 2 - (4-ピリジルメチルチオ) ピリジン

-3-カルボキサミド、

・ 2 - (2-ブロモピリジン-4-イルメチルチオ) - N- (4-トリフルオロ

メトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 2 - (2-メトキシピリジン-4-イル

メチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) - 2 - (2-メチルピリジン-4-イルメ

チルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2 - (2-メチルピリジン-4-イルメチルチオ) - N- (4-トリフルオロ

メトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N- (4-クロロフェニル) - 2 - (1-オキソピリジン-4-イルメチルチ

オ) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N- (3-メチルフェニル) - 2 - (1-オキソピリジン-4-イルメチルチ

オ) ピリジン-3-カルボキサミド、

- ・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- (1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N- (3, 4-ジメチルフェニル) -2- (1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N- (3-イソプロピルフェニル) -2- (1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) -2- (1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N- (5-インダニル) -2- (1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2- (1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N- (4-tert-ブチルフェニル) -2- (1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N- (3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル) -2- (1-オキソピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N- (3-クロロフェニル) -2- [1- (4-ピリジル) エチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2- (2-カルボキシピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- (2-n-プロピルアミノカルボニルピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2- [2- (4-クロロフェニルアミノカルボニル) ピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- (2-メチルアミノカルボニルピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- [2- (2-メトキシエチルアミノ

カルボニル) ピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド、および、

・ 2- (2-カルバモイルピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミドから選択される化合物またはその塩。

15. 請求項1～14のいずれかに記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物。

16. 請求項1～14いずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する血管新生または血管透過性の亢進が関与する疾患の治療剤。

17. 血管新生または血管透過性の亢進が関与する疾患が、癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬または粥状動脈硬化である請求項16記載の治療剤。

18. 請求項1～14いずれかに記載の化合物またはその塩を患者に治療に有効な量投与することからなる、血管新生または血管透過性の亢進が関与する疾患の治療方法。

19. 血管新生または血管透過性の亢進が関与する疾患の治療剤の製造のための、請求項1～14いずれかに記載の化合物またはその塩の使用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/002812

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D213/32, 213/82, 413/14, 417/14, 405/14, 401/12, 409/12, 409/14, 405/12, 401/14, A61K31/455, 31/4709, 31/4725, 31/5377, 31/444, A61P3/10, 5/00, 9/00, 9/10, 17/06, 19/02, 27/02, 29/00, 35/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D213/32, 213/82, 413/14, 417/14, 405/14, 401/12, 409/12, 409/14, 405/12, 401/14, A61K31/455, 31/4709, 31/4725, 31/5377, 31/444, A61P3/10, 5/00, 9/00, 9/10, 17/06, 19/02, 27/02, 29/00, 35/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CASONLINE, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 03-500401 A (Pfizer Products Inc.), 07 January, 2003 (07.01.03), & WO 00/071532 A1 & US 6380214 B1 & EP 1187826 A1	1-17, 19 16, 17, 19
X Y	JP 02-501051 A (Celltech Therapeutics Ltd.), 15 January, 2002 (15.01.02), & WO 99/37618 A1 & US 6329372 B1 & EP 1051399 A1	1-15 16, 17, 19
X	JP 02-129173 A1 (Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.), 17 May, 1990 (17.05.90), (Family: none)	1-14
P, X	WO 04/018428 A1 (Pharmacia & Upjohn Co., USA), 04 March, 2004 (04.03.04)	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
01 July, 2004 (01.07.04)

Date of mailing of the international search report  
20 July, 2004 (20.07.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/002812

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 04/018414 A2 (Pharmacia & Upjohn Co., USA), 04 March, 2004 (04.03.04)	1-14
P, X	WO 03/40096 A2 (Elan Pharmaceuticals Inc., USA; Pharmacia & Upjohn Co.), 15 May, 2003 (15.05.03)	1-14

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/002812

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 18 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

<b>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</b> Int. Cl <sup>7</sup> C07D213/32, 213/82, 413/14, 417/14; 405/14, 401/12, 409/12, 409/14, 405/12, 401/14, A61K31/455, 31/4709, 31/4725, 31/5377, 31/444, A61P3/10, 5/00, 9/00, 9/10, 17/06, 19/02, 27/02, 29/00, 35/00, 43/00		
<b>B. 調査を行った分野</b> 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D213/32, 213/82, 413/14, 417/14, 405/14, 401/12, 409/12, 409/14, 405/12, 401/14, A61K31/455, 31/4709, 31/4725, 31/5377, 31/444, A61P3/10, 5/00, 9/00, 9/10, 17/06, 19/02, 27/02, 29/00, 35/00, 43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CASONLINE REGISTRY (STN)		
<b>C. 関連すると認められる文献</b>		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 03-500401 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 07.01.2003 & WO 00/07153 2 A1 & US 6380214 B1 & EP1187826 A1	1-17, 19 16, 17, 19
X Y	JP 02-501051 A (セルテック・セラピューティクス・リミテッド) 15.01.2002 & WO 99/ 37618 A1 & US 6329372 B1 & EP 1051399 A1	1-15 16, 17, 19
X	JP 02-129173 A1 (石原産業株式会社) 17.05.1990 (ファミリーなし)	1-14
PX	WO 04/018428 A1 (Pharmacia & Upjohn Company, USA) 04.03.2004	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 01.07.2004	国際調査報告の発送日 20.7.2004	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 渡辺 仁	4 P 8 2 1 3
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		



C (続き) . . . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 04/018414 A2 (Pharmacia & Upjohn Company, USA) 04. 03. 2004	1-14
PX	W003/40096 A2 (Elan Pharmaceuticals Inc., USA; Pharmacia & Upjohn Company) 15. 05. 2003	1-14

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 18 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲18は治療による人の身体の処置方法に係るものであることから、国際調査をすることを要しない対象である。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。